



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 09 885 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
G 01 F 11/00
G 01 L 7/00
G 01 N 35/00

⑳ Aktenzeichen: P 42 09 885.8
㉔ Anmeldetag: 26. 3. 92
㉕ Offenlegungstag: 1. 10. 92

DE 42 09 885 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
26.03.91 JP P 3-61860

⑦1 Anmelder:
Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦4 Vertreter:
Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänzle, W., Dipl.-Ing.;
Kottmann, D., Dipl.-Ing, Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2 Erfinder:
Obi, Hiroshi, Tokio/Tokyo, JP; Ishida, Kouhei,
Moriyama, Shiga, JP; Mochida, Ei; Kakimoto, Kouji;
Yoshida, Yukio, Tokio/Tokyo, JP

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zum automatischen Dosieren, Abgeben und Verdünnen eines Kleinstvolumens an Flüssigkeit

⑤7 Beim Bemessen oder Dosieren eines vorbestimmten sehr kleinen Volumens bzw. Kleinstvolumens einer Flüssigkeit oder beim Abgeben eines vorbestimmten Kleinstvolumens einer Probenflüssigkeit durch Aufnehmen derselben in eine Düsenspitze durch Ansaugung und gegebenenfalls Verdünnung der aufgenommenen Flüssigkeit mit einem Verdünnungsmittel werden Genauigkeit und Übereinstimmung des in wiederholten Aufnahmevorgängen in der Düsenspitze aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens verbessert. Zum Aufnehmen der Flüssigkeit in die Düsenspitze wird diese zunächst abwärts bewegt, wobei ein Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas über die Düsenspitze ausgeblasen wird, bis die Flüssigkeitsoberfläche anhand einer Gasdruckänderung in der Düse detektiert wird; sodann wird die Düse aufwärts bewegt, um eine in der Düsenspitze gebildete Membran durch Ansaugung von Umgebungsatmosphäre oder -luft über die Düsenspitze aufzubrechen, worauf die Düse herabgeführt und dabei die Düsenspitze in die Flüssigkeit eingeführt und das vorbestimmte Flüssigkeitsvolumen durch Ansaugung mittels eines inkompressiblen Verdünnungsmittels, das wahlweise für die anschließende Verdünnung der aufgenommenen Flüssigkeit nach Abgabe derselben in einen Prüfbehälter benutzt wird, aufgenommen werden.

DE 42 09 885 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Bemessen oder Dosieren eines genauen, sehr kleinen Volumens einer Flüssigkeit aus einem Behälter mit hoher Reproduzierbarkeit sowie ein Verfahren und eine Vorrichtung zum automatischen Abgeben oder aber Abgeben und Verdünnen einer Flüssigkeitsprobe mittels dieses Dosierverfahrens unter wesentlicher Verbesserung der Dosiergenauigkeit des abgegebenen Volumens. Insbesondere betrifft die Erfindung ein automatisiertes Verfahren und eine automatisierte Vorrichtung, bei denen die Oberfläche der Flüssigkeitsprobe oder Probenflüssigkeit genau bestimmt wird und ein genaues Volumen derselben mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei wiederholter Abgabe gesammelt oder aufgenommen werden kann, auch wenn das Volumen der Flüssigkeitsprobe klein oder sehr klein ist.

Auf dem Gebiet medizinischer Untersuchungen, in der Biochemie, der Biotechnologie, der chemischen Analyse und dgl., bei denen häufig mit chemischen Reaktionen verbundene Tests zur Bestimmung der Ergebnisse durchgeführt werden, wurde bereits verschiedentlich versucht, die Test- und Meßprozesse zu automatisieren. Derartige Tests und Messungen oder Bestimmungen erfordern eine große Zahl von zu behandelnden Proben jeweils eines kleinen Volumens; in neuerer Zeit werden sogar zu behandelnde Proben in immer kleineren Volumina verwendet. Aus diesem Grund ist ein Abgabeschritt unverzichtbar, in welchem ein vorbestimmtes sehr kleines Volumen oder Kleinstvolumen der Probenflüssigkeit in einen Testbehälter, wie ein Teströhrchen, abgegeben werden soll, indem die Probenflüssigkeit zum Sammeln (Aufnehmen) in eine Düsen Spitze angesaugt und die gesammelte Probenflüssigkeit in den Testbehälter ausgetragen wird. Beispielsweise wird bei einem Immuntest unter Anwendung einer Antigen-Antikörperreaktion eine von einem lebenden Körper abgenommene Probenflüssigkeit, wie Serum, Plasma, Urin und andere Körperflüssigkeit, wiederholt in Reaktionsgefäße abgegeben oder ausgetragen und dann beim Immuntest mit einem Reagens vermischt oder mit einem Verdünnungsmittel verdünnt. Auf den oben genannten Gebieten ist eine wiederholte Abgabe verschiedener Arten von Probenflüssigkeiten und auch von Verdünnungsmitteln erforderlich; aus diesem Grund ist bereits verschiedentlich versucht worden, die verschiedenen Abgabe- oder Austragschritte zu automatisieren.

Für die Automatisierung des Abgabeschritts (dispensation step) ist eine genaue Messung der Oberfläche (des Flüssigkeitsspiegels) der Probenflüssigkeit im Probenbehälter kritisch, weil dabei die Düsen Spitze bis zu einer gegebenen Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche in die Probenflüssigkeit eingeführt werden muß, bevor ein vorbestimmtes Volumen der Probenflüssigkeit in die Düsen Spitze aufgenommen wird. Eine ungenaue Bestimmung der Flüssigkeitsoberfläche im Behälter kann die Genauigkeit des abgegebenen Volumens beträchtlich verschlechtern. Wenn z. B. die bestimmte oder gemessene Flüssigkeitsoberfläche höher liegt als die tatsächliche Oberfläche, ist die Eintauchtiefe der Düsen Spitze in die Flüssigkeit verringert, so daß Luft in die Spritze eingesaugt werden kann, wodurch die Genauigkeit des Abgabevolumens erheblich beeinträchtigt wird. Wenn andererseits die gemessene Flüssigkeitsoberfläche unter der tatsächlichen Oberfläche liegt und die Düsen Spitze über mehr als die vorbestimmte Tiefe in die Probenflüssigkeit eingetaucht wird, wird die Genauigkeit des Abgabevolumens ebenfalls herabgesetzt, weil in das Reaktionsgefäß eine vergrößerte Menge an Probenflüssigkeit die an der Außenfläche der Düsen Spitze haftet, eingeführt wird; außerdem besteht dabei in der Düsen Spitze in der Flüssigkeitsaufnahme position unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche ein erhöhter Gasdruck, der ebenfalls die Genauigkeit beeinträchtigt.

Aus den angegebenen Gründen sind bereits verschiedene Verfahren und Vorrichtungen zum Messen (oder auch Abgreifen) der Flüssigkeitsoberfläche sowie diese Verfahren anwendende Probennahme- und -abgabeverfahren und -systeme vorgeschlagen worden.

Die JP-OS (Kokai) 56-1 64 958 beschreibt eine(n) automatische(n) Abgabevorrichtung oder Verteiler (dispenser), bei der bzw. dem ein Unterdruck an einen mit einer Düsen Spitze kommunizierenden Zylinder angelegt und die Oberfläche (der Spiegel) der Probenflüssigkeit mittels der Druckdifferenz gemessen wird, die bei Kontakt der Düsen Spitze mit der Oberfläche der Probenflüssigkeit zwischen der Atmosphäre und dem Inneren der Düsen Spitze induziert wird; danach wird ein vorbestimmtes Volumen der Probe durch Ansaugen mittels des Unterdrucks im Zylinder aufgenommen.

Die JP-OS (Kokai) 62-64 912 beschreibt einen Verteiler, bei dem das Aufnehmen einer Flüssigkeitsprobe durch Ansaugen in Abhängigkeit von einer Änderung des Drucks innerhalb der Düse vor und nach Kontakt des untersten Endes der Düsen Spitze mit der Proben-Flüssigkeitsoberfläche eingeleitet und das Volumen der abgegebenen Probe auf der Grundlage des in der Düsen Spitze herrschenden Drucks nach dem Aufnehmen der Probe für eine vorbestimmte Zeit bestimmt wird.

Die JP-OS (Kokai) 63-1 09 330 beschreibt einen Flüssigkeitsoberflächen-Detektor, bei dem Luft mittels einer Pumpe über eine Düse ausgeblasen und angesaugt und die Flüssigkeitsoberfläche mittels einer Druckänderung in der Düse nach deren Berührung mit der Flüssigkeitsoberfläche festgestellt oder bestimmt wird. Das Ausblasen und Ansaugen der Luft zur Messung der Flüssigkeitsoberfläche erfolgt mittels einer Saugpumpe, die für Probenaufnahme benutzt wird.

Die JP-OS (Kokai) 63-1 09 373 beschreibt ein Probennahmesystem (sampling system), bei dem Luft mittels eines Verdichters über eine Probennahmedüse ausgeblasen und angesaugt wird; die Flüssigkeitsoberfläche wird dabei auf der Grundlage einer Druckänderung in der Probennahmedüse bei Kontakt derselben mit der Flüssigkeitsoberfläche gemessen. Anschließend wird die Probenflüssigkeit unter Verwendung einer Tauchkolbenpumpe durch Ansaugen in die Probennahmedüse aufgenommen (collected).

Bei den beschriebenen bisherigen Flüssigkeitsoberflächen-Detektoren und Flüssigkeitsverteilern erfolgt das Ansaugen der Probenflüssigkeit nach Messung der Flüssigkeitsoberfläche mittels der für Flüssigkeitsoberflächenmessung benutzten Luft. Insbesondere wird dabei die Probenflüssigkeit durch Senkung des Drucks der für Flüssigkeitsoberflächenmessung benutzten Luft in der Düse, im Zylinder, in einer Gasleitung, einer Pumpe und dgl. zwecks Ausübung eines Unterdrucks auf die Probenflüssigkeit, um diese damit in die Düse einzusaugen,

aufgenommen. Da Luft ein kompressibles Fluid ist, erwies sich die Druckregelung der Luft bei Einleitung des Ansaugens der Flüssigkeit als ziemlich schwierig. Insbesondere kann der Zustand der bei Einleitung der Probenaufnahme in der Düse verbleibenden Luft in Abhängigkeit vom Volumen und vom Druck der verwendeten Luft sowie vom Volumen der aufgenommenen Probenflüssigkeit variieren, wodurch eine genaue Regelung des aufgenommenen (oder gesammelten) Probenflüssigkeitsvolumens sehr erschwert wird. Speziell konnte mit den bisherigen Verteilersystemen ein stets gleichbleibendes wiederholtes Ansaugen eines genauen, vorbestimmten, kleinsten Volumens der Probenflüssigkeit mit geringer Abweichung von Probe zu Probe und auch von System zu System sehr schwer realisiert werden.

Ein System, das sowohl das Abgeben als auch das Verdünnen durchzuführen vermag, ist im Handel erhältlich. Dieses handelsübliche System erfordert jedoch eine manuelle Flüssigkeitsoberflächenmessung, die zu einer Abweichung der Ergebnisse von Probe zu Probe oder von Bedienungsperson zu Bedienungsperson führen kann. Außerdem ist dieses System nicht vollautomatisiert, weil die Messung oder Detektion der Flüssigkeitsoberfläche manuell erfolgen muß.

Im Hinblick auf diese Gegebenheiten beim Stand der Technik wurde von den Erfindern vorliegender Erfindung bereits ein automatisches Abgabe- und Verdünnungssystem vorgeschlagen, mit dem die oben geschilderten Probleme ausgeschaltet werden (vgl. JP-Patentanmeldung 02(1990)-0 09 183).

Dieses System umfaßt:

eine abnehmbare Düsenspitze zum Sammeln oder Aufnehmen eines vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit, wobei die Düsenspitze in die Probe einführbar ist, um die Probenflüssigkeit durch Ansaugung aufzunehmen;

eine Düse mit einem Innenrohr und einem Außenrohr, an dem die Düsenspitze abnehmbar angebracht ist, sowie mit einem Flüssigkeitsdurchgang zum Hindurchfließen lassen eines Verdünnungsmittels und einem Gasdurchgang zum Hindurchleiten von Gas zum Messen der Flüssigkeitsoberfläche, wobei die Durchgänge innerhalb des Innenrohrs bzw. zwischen Innen- und Außenrohr festgelegt sind und mit dem Inneren der Düsenspitze kommunizieren;

eine Probenpumpe zum Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit und des Verdünnungsmittels in die bzw. aus der Düsenspitze;

eine Tauchkolbenpumpe zum Ansaugen und Ausblasen eines Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases in die bzw. aus der Düsenspitze;

ein erstes Dreiwegeventil zum Umschalten der Strömung der Flüssigkeiten;

ein zweites Dreiwegeventil und ein Zweiwegeventil zum Umschalten der Strömung des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases;

einen Drucksensor zum Erfassen einer Druckänderung des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases bei Kontakt oder Berührung der Düsenspitze mit der Oberfläche der Probenflüssigkeit und eine Steuereinheit zum Steuern des ersten und des zweiten Dreiwegeventils, des Zweiwegeventils, der Probenpumpe und der Tauchkolbenpumpe in Abhängigkeit von Signalen vom Drucksensor.

Mit diesem ausgezeichneten System konnte erstmals eine genaue Abgabe einer kleinsten Menge der Probenflüssigkeit sowie eine genaue Verdünnung der abgegebenen Probenflüssigkeit realisiert werden; zudem können dabei die Abgabe und Verdünnung vollautomatisiert durchgeführt werden. Die Genauigkeit des mittels dieses Systems abgegebenen (oder auch ausgetragenen) Volumens und insbesondere die Genauigkeit der in aufeinanderfolgenden Abgabeschritten abgegebenen Volumina konnten jedoch nicht über eine gewisse Grenze hinaus weiter verbessert werden.

Außerdem erwies es sich dabei allgemein als ziemlich schwierig, ein kleines Volumen der Flüssigkeit in aufeinanderfolgenden Durchgängen (Arbeitsgängen) stets gleichbleibend zu dosieren, abzugeben oder aufzunehmen, unabhängig davon, ob nun das Dosieren, Abgeben oder Sammeln manuell oder mittels eines mechanisierten, automatisierten Systems erfolgt. Wenn speziell das Volumens der dosierten, abgegebenen oder aufgenommenen Flüssigkeit sehr klein (minute) ist, erwies es sich dabei als ziemlich schwierig, ein stets gleichbleibendes oder konsistentes genaues Flüssigkeitsvolumen mit nur geringer Volumenabweichung zu erreichen.

Im Hinblick auf die geschilderten technischen Probleme liegt damit der Erfindung zugrunde, ein Verfahren zum Bemessen oder Dosieren eines genauen, vorbestimmten Kleinstvolumens einer Flüssigkeit mit sehr geringem Meßfehler und mit hinreichender Reproduzierbarkeit anzugeben.

Die Erfindung bezweckt im Zuge dieser Aufgabe auch die Schaffung eines Verfahrens und einer Vorrichtung zum vollautomatischen Abgeben einer Probenflüssigkeit (oder Flüssigkeitsprobe) aus einem Probenbehälter in einen Testbehälter, z. B. ein Teströhrchen, ein Reaktionsgefäß oder einen Analysebehälter, und ggf. Verdünnen der abgegebenen Probenflüssigkeit mit einem Verdünnungsmittel, wobei die Probenflüssigkeit genauestens abgegeben und ggf. verdünnt werden soll, und zwar mit minimaler Abweichung im Abgabevolumen von Durchgang zu Durchgang oder von System zu System, auch wenn das abgegebene Probenvolumen sehr klein ist.

Erfindungsgemäß wurden ausgedehnte Untersuchungen bezüglich des Aufnehmens (Sammelns), Messens bzw. Dosierens bzw. Abgebens eines genauen vorbestimmten Kleinstvolumens einer Flüssigkeit mit guter Reproduzierbarkeit mittels des automatisierten Verteilers durchgeführt, bei dem das vorbestimmte Volumen der Probenflüssigkeit nach Messung der Flüssigkeitsoberfläche in die Düsenspitze angesaugt und dadurch aufgenommen wird. Hierbei wurde folgendes festgestellt:

1. Bei dem Vorgang, bei dem die Düsenspitze abwärts bewegt (herabgefahren) wird, während das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas aus ihrem unteren Ende ausgeblasen wird, und das Ausblasen dieses Gases sowie die Abwärtsbewegung der Düsenspitze bei Feststellung der Flüssigkeitsoberfläche anhand einer Druckänderung in der Düsenspitze, verursacht durch die äußerste Annäherung ihres unteren Endes an oder dessen Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche, beendet werden, ist der Druck innerhalb der Düsenspitze im

Augenblick der Messung (Detektion oder Erfassung) der Flüssigkeitsoberfläche nicht konstant, weil sich das untere Ende der Düsen Spitze zu diesem Zeitpunkt häufig unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche befindet, was auf ungenügende Genauigkeit der Anhaltestellung der Düsen Spitze relativ zur Flüssigkeitsoberfläche aufgrund von z. B. Totgang oder Spiel oder, Überlauf des Düsen-Verschiebemechanismus, Verzögerung in der Übertragung des Meßsignals und Ungenauigkeit der Anhaltestellung eines Servo- oder Schrittmotors zurückzuführen ist; dabei entstehen am unteren Ende der Düsen Spitze Blasen. Wenn die Düsen Spitze, ohne (zwischenzeitlich) hochgezogen zu werden, weiter abwärts bewegt und bis zu einer vorbestimmten Tiefe in die Flüssigkeit eingeführt bzw. eingetaucht wird, um ein vorbestimmtes Volumen der Probenflüssigkeit aufzunehmen, läßt sich die Genauigkeit des Abgabevolumens nicht über eine bestimmte Grenze hinaus erhöhen.

2. Als Ergebnis dieser Feststellung wurde erfindungsgemäß die Bewegung der Düsen Spitze so geändert bzw. modifiziert, daß sie am Punkt der Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche aufwärts bewegt wird, bevor sie auf eine vorbestimmte Tiefe unter die Flüssigkeitsoberfläche eingetaucht wird, um ein vorbestimmtes Volumen der Probenflüssigkeit anzusaugen; hierdurch soll ermöglicht werden, daß sich der Druck in der Düsen Spitze auf einen konstanten, stabilen Wert, nämlich Atmosphärendruck, einpendelt. Trotz dieser Verbesserung der Bewegung der Düsen Spitze konnte die Genauigkeit des Abgabevolumens nicht wesentlich über einen gewissen Punkt hinaus erhöht werden.

3. Daraufhin erfolgte eine genaue Untersuchung des unter(st)en Endes der Düsen Spitze, wobei es sich zeigte, daß sich häufig eine Flüssigkeitsmembran oder ein Flüssigkeitstropfen an diesem unteren Ende bildet, wenn die Düsen Spitze nach dem Messen oder Erfassen der Flüssigkeitsoberfläche von dieser hochbewegt wird; zudem kann sich dabei diese(r) Flüssigkeitsmembran oder -tropfen auch dann bilden, wenn das genannte untere Ende im eigentlichen Augenblick der Flüssigkeitsoberflächenmessung nicht mit der Flüssigkeitsoberfläche in Berührung steht, und zwar aufgrund der Aufwärtsverlagerung der eingedrückten Flüssigkeitsoberfläche zur Wiederherstellung ihres ursprünglichen Zustands nach Beendigung des Ausblasens des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases. Die unterseitige Öffnung der Düsen Spitze wird dabei durch die so gebildete Membran verschlossen; diese Membran stellte also (bisher) die Ursache für den instabilen Druck innerhalb der Düsen Spitze dar, wodurch eine Verbesserung der Genauigkeit des Abgabevolumens verhindert wurde.

Die Erfindung beruht nun auf den obigen Feststellungen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zum Bemessen oder Dosieren eines vorbestimmten sehr kleinen Volumens oder Kleinstvolumens einer Flüssigkeit durch Aufnehmen der Flüssigkeit aus einem Behälter durch Ansaugung in einer an einer Düse angebrachten Düsen Spitze, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren der Düse unter Ausblasung eines Flüssigkeitsoberflächen-Detektions- oder -Meßgases durch die Düsen Spitze, bis die Flüssigkeitsoberfläche anhand einer Druckänderung innerhalb der Düse bei Berührung oder Annäherung der Düsen Spitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird, Beenden des Ausblasens des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases über die Düsen Spitze bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche,

Hochfahren der Düse, bis die Düsen Spitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsen Spitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsen Spitze herum in diese hinein zum Aufbrechen der die Düsen Spitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen oder Eintauchen der Düsen Spitze in die Flüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche und

Aufnehmen des vorbestimmten Flüssigkeitsvolumen durch Ansaugung.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein

Verfahren zum automatischen Abgeben eines vorbestimmten Kleinstvolumens einer in einem Probenbehälter befindlichen Probenflüssigkeit in einen Testbehälter, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren einer Düse mit einer an ihrem unteren Ende angebrachten Düsen Spitze unter Ausblasung eines

Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases durch die Düsen Spitze, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Druckänderung innerhalb der Düse bei Berührung oder Annäherung der Düsen Spitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird,

Beenden des Ausblasens des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche,

Hochfahren der Düse, bis die Düsen Spitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsen Spitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsen Spitze herum in diese hinein zum Aufbrechen der die Düsen Spitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen der Düsen Spitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

Aufnehmen des vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit durch Ansaugung und

Hochfahren der Düse und Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit in den Testbehälter.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein

Verfahren zum automatischen Abgeben eines vorbestimmten Kleinstvolumens einer in einem Probenbehälter befindlichen Probenflüssigkeit in einen Testbehälter und Verdünnen der abgegebenen Probenflüssigkeit mit einem Verdünnungsmittel unter Verwendung einer ein Außenrohr und ein in diesem angeordnetes Innenrohr umfassenden Düse mit einem darin festgelegten Flüssigkeitsdurchgang zum Hindurchfließen lassen des Verdünnungsmittels sowie einem (darin festgelegten) Gasdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines

Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas, wobei am einen Ende des Außenrohrs der Düse eine Düsenspitze so angebracht ist, daß Flüssigkeits- und Gasdurchgang mit dem Inneren der Düsenspitze in Verbindung stehen, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren der Düse unter Ausblasung des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases über den Gasdurchgang und die Düsenspitze, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Druckänderung innerhalb des Gasdurchgangs bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird,

Beenden der Ausblasung des genannten Meßgases bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche, Hochfahren der Düse, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich eine Flüssigkeitsmembran in der Düsenspitze bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum in letztere hinein zum Aufbrechen der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen der Düsenspitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

Aufnehmen des vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit durch Ansaugung vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels im Flüssigkeitsdurchgang,

Hochfahren der Düse und

Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit in den Testbehälter zusammen mit einem vorbestimmten Volumen des Verdünnungsmittels aus dem Flüssigkeitsdurchgang, um damit die Probenflüssigkeit zu verdünnen.

In weiterer Ausgestaltung ist Gegenstand der Erfindung eine Vorrichtung zum automatischen Abgeben und Verdünnen einer Probenflüssigkeit, umfassend:

eine abnehmbare Düsenspitze zum Aufnehmen eines vorbestimmten sehr kleinen Volumens oder Kleinstvolumens der Probenflüssigkeit, wobei die Düsenspitze in die Probenflüssigkeit einführbar ist zum Aufnehmen derselben durch Ansaugung,

eine ein Außenrohr, an dem die Düsenspitze abnehmbar angebracht ist, und ein im Außenrohr angeordnetes Innenrohr umfassende Düse mit einem Flüssigkeitsdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines Verdünnungsmittels und einem Gasdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases, wobei die Durchgänge im Innenrohr bzw. zwischen Innen- und Außenrohr festgelegt sind und mit dem Inneren der Düsenspitze in Verbindung stehen,

eine Probenpumpe zum Ansaugen und Austragen des Verdünnungsmittels (in sie bzw. aus ihr) und zum Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit in die bzw. aus der Düsenspitze, wobei Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit primär oder hauptsächlich vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels erfolgen,

ein in einer Anordnung von die Probenpumpe, die Düse und eine Verdünnungsmittelflasche verbindenden Schlauchleitungen angeordnetes erstes Dreiwegeventil, das auf die Seite der Verdünnungsmittelflasche, um diese mit der Probenpumpe zu verbinden, oder auf die Seite der Düse, um die Probenpumpe mit dem Flüssigkeitsdurchgang in der Düse zu verbinden, umschaltbar ist,

eine Tauchkolbenpumpe zum Ansaugen und Austragen oder Ausblasen des von einem Gasvorrat gelieferten Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases und der Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum,

ein in einer Anordnung von die Tauchkolbenpumpe, die Düse und den Gasvorrat verbindenden Schlauchleitungen angeordnetes zweites Dreiwegeventil, das auf die Seite des Gasvorrats, um diesen mit der Tauchkolbenpumpe zu verbinden, oder auf die Seite der Düse, um die Tauchkolbenpumpe mit dem Gasdurchgang in der Düse zu verbinden, umschaltbar ist,

einen zwischen dem zweiten Dreiwegeventil und dem Gasdurchgang in der Düse vorgesehenen Drucksensor zum Detektieren oder Erfassen einer im Gasdurchgang auftretenden Gasdruckänderung, die durch Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Oberfläche der Probenflüssigkeit hervorgerufen wird,

ein zwischen dem Drucksensor und dem Gasdurchgang in der Düse vorgesehenes Zweiwegeventil und eine Steuereinheit zum Steuern der Bewegung der Düse, des ersten und des zweiten Dreiwegeventils, des Zweiwegeventils, der Probenpumpe und der Tauchkolbenpumpe in der Weise, daß

die Düse herabgefahren und die Tauchkolbenpumpe betätigt werden, um das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas über die Düsenspitze auszutragen oder auszublasen, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Gasdruckänderung im Gasdurchgang bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Probenflüssigkeit detektiert oder erfaßt wird,

das Ausblasen des genannten Meßgases in Abhängigkeit von der Detektierung oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche beendet wird,

die Düse hochgefahren wird, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsenspitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

die Tauchkolbenpumpe betätigt wird zum Ansaugen der Atmosphäre um die Düsenspitze herum in diese hinein zwecks Aufbruch der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

die Düse herabgefahren wird zum Einführen der Düsenspitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

die Probenpumpe betätigt wird, um das vorbestimmte Volumen der Probenflüssigkeit durch Ansaugung vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels im Flüssigkeitsdurchgang aufzunehmen,

die Düse hochgefahren wird und

die Probenpumpe betätigt wird zum Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit zusammen mit einem vorbestimmten Volumen des Verdünnungsmittels aus dem Flüssigkeitsdurchgang in den Testbehälter, um damit die Probenflüssigkeit zu verdünnen,

wobei (sodann) die Tauchkolbenpumpe betätigt wird zum Austragen oder Ausblasen der Luft aus der Düsenspitze, um die Probenflüssigkeit und das Verdünnungsmittel, die in der Düsenspitze verblieben sind, vollständig

auszutragen.

Bei den oben umrissenen Verfahren bzw. der Vorrichtung ist die Düsenspitze vorzugsweise eine Einweg-Düsen-
 spitze; das Gas zum Messen oder Erfassen der Flüssigkeitsoberfläche kann vorzugsweise Luft sein, während
 das Verdünnungsmittel vorzugsweise aus einem Reagens besteht.

Im folgenden sind bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es
 zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines (einer) automatisierten Abgabe- und Verdünnungssystems oder
 -vorrichtung gemäß einer Ausführungsform der Erfindung, das bzw. die eine Flüssigkeitsprobe oder Probenflüs-
 sigkeit unter Anwendung des erfindungsgemäßen Flüssigkeitsmeßverfahrens automatisch abzugeben (dispen-
 sing) und ggf. zu verdünnen vermag,

Fig. 2 eine perspektivische Darstellung einer automatisierten Abgabe- und Verdünnungsvorrichtung gemäß
 einer Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 3 eine Aufsicht auf einen bei der automatisierten Abgabe- und Verdünnungsvorrichtung gemäß der
 Erfindung verwendeten Koordinaten- bzw. X-Y-Tisch und

Fig. 4(a) und 4(b) Ablaufdiagramme zur Veranschaulichung der Arbeitsweise der automatisierten Abgabe-
 und Verdünnungsvorrichtung nach Fig. 1.

Beim Flüssigkeitsbemessungs- oder -dosiervorgang gemäß der Erfindung handelt es sich um ein Verfahren,
 bei dem die gleiche Düsen-
 spitze sowohl für die Flüssigkeitsoberflächenmessung bzw. -detektion als auch zum
 Dosieren/Aufnehmen eines vorbestimmten Kleinstvolumens an Flüssigkeit benutzt wird und mit dem ein
 genaues Flüssigkeitsvolumen mit guter Reproduzierbarkeit, d. h. mit nur geringfügiger Abweichung im aufge-
 nommenen Volumen von Durchgang (run) zu Durchgang beim wiederholten Dosieren/Aufnehmen der Flüssig-
 keit, aufgenommen oder gesammelt werden kann.

Bei diesem Verfahren wird die Düsen-
 spitze abwärts bewegt, während ein Flüssigkeitsoberflächen-Detek-
 tions- oder -Meßgas, z. B. Luft, aus ihrem untersten Ende ausgeblasen wird. Wenn dieses Ende der Düsen-
 spitze in äußerster Nähe zur Flüssigkeitsoberfläche oder in leichte Berührung mit dieser gelangt, unterliegt der in der
 Düsen-
 spitze herrschende Druck einer schnellen oder schlagartigen Änderung. Diese Druckänderung wird durch
 einen Sensor erfaßt, und die Abwärtsbewegung der Düsen-
 spitze wird gleichzeitig mit der Beendigung des
 Ausblasens des Meßgases aus der Düsen-
 spitze in Abhängigkeit von der Detektion oder Messung der Flüssig-
 keitsoberfläche angehalten.

Es ist darauf hinzuweisen, daß die Flüssigkeitsoberfläche durch das dafür vorgesehene Ausblasen oder
 Austragen des Meßgases und nicht durch Ansaugen der Atmosphäre um die Düsen-
 spitze herum gemessen bzw.
 detektiert wird, da im letzteren Fall bei Berührung der Düsen-
 spitze mit der Flüssigkeitsoberfläche eine beträcht-
 liche Menge an Flüssigkeit in die Düsen-
 spitze eingesaugt werden könnte. Diese in die Düsen-
 spitze eingesaugte
 Flüssigkeitsmenge müßte dann vor dem Aufnehmen der Flüssigkeit ausgetragen werden, wobei selbst in diesem
 Fall eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß sich eine Flüssigkeitsmembran im untersten Ende der
 Düsen-
 spitze bildet, die typischerweise eine Trichterform besitzt, deren unterseitige Öffnung einen sehr kleinen
 Durchmesser aufweist.

Im Augenblick der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche befindet sich das untere Ende der Düsen-
 spitze entweder in äußerster Annäherung an die Flüssigkeitsoberfläche (den Flüssigkeitsspiegel) oder in leichter
 Berührung damit. Auch wenn sich die Düsen-
 spitze im Augenblick der Flüssigkeitsoberflächen-Detektion nicht in
 Berührung der Flüssigkeitsoberfläche befindet, kann — wie oben erwähnt — die unter der Düsen-
 spitze befindliche Flüssigkeitsoberfläche, die durch das aufgeblasene Meßgas eingedrückt worden ist, bestrebt sein, unter der
 Oberflächenspannung der Flüssigkeit ihre ursprüngliche Lage wieder einzunehmen, so daß sie dabei mit der
 Düsen-
 spitze in Berührung gelangt.

Die Düsen-
 spitze wird sodann bis zu einer vorbestimmten Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche aufwärts
 bewegt.

Wenn die Düsen-
 spitze aufwärts bewegt wird und das möglicherweise mit der Flüssigkeit in Berührung
 gestandene untere Ende der Düsen-
 spitze von der Flüssigkeitsoberfläche abhebt, besteht eine gewisse Mög-
 lichkeit dafür, daß sich in diesem unteren Ende eine die Düsen-
 spitze blockierende Flüssigkeitsmembran bildet.

Sodann wird die Atmosphäre um die Düsen-
 spitze herum durch diese angesaugt, um die im unteren Ende der
 Düsen-
 spitze gebildete Flüssigkeitsmembran aufzubrechen und damit den Druck in der Düsen-
 spitze auf den
 Atmosphärendruck einzustellen.

Der benutzte Ausdruck "Flüssigkeitsmembran" ist auf eine Membran begrenzt, die sich beim Abheben der
 unterseitigen Öffnung der Düsen-
 spitze von der Flüssigkeitsoberfläche bildet; die Flüssigkeitsmembran besteht
 daher aus einem sehr kleinen Flüssigkeitsvolumen, weil sie (lediglich) die Flüssigkeitsmenge umfaßt, die sich bei
 Berührung der Düsen-
 spitze mit der Flüssigkeit an erster angelagert hat. Die Flüssigkeitsmembran kann typi-
 scherweise eine membranartige Konfiguration aufweisen, doch ist die Membran nicht auf diese Konfiguration
 beschränkt, solange dadurch die unterseitige Öffnung der Düsen-
 spitze blockiert wird. Der verwendete Ausdruck
 "Flüssigkeitsmembran" umfaßt auch beispielsweise eine säulenförmige Flüssigkeitsmasse innerhalb des unteren
 Endes der Düsen-
 spitze, eine von diesem unteren Ende herabhängende Flüssigkeitsmasse oder dgl.

Nach dem Aufbrechen der Flüssigkeitsmembran wird die Düsen-
 spitze abwärtsbewegt oder verschoben und in
 die Flüssigkeit eingeführt, bis ihr unteres Ende eine in Abhängigkeit von dem auf zunehmenden Flüssigkeitsvolu-
 men bestimmte vorgegebene Tiefe unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche erreicht. Das vorgegebene oder vorbe-
 stimmte Flüssigkeitsvolumen wird sodann durch Ansaugen in die Düsen-
 spitze aufgenommen. Das auf diese
 Weise aufgenommene Flüssigkeitsvolumen ist in hohem Maße genau, wobei die Volumenabweichung von
 Durchgang zu Durchgang beim wiederholten Aufnehmen von Flüssigkeit äußerst gering ist.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zugemessene oder dosierte Flüssigkeit ist nicht auf eine spezielle
 Art beschränkt, vielmehr kann nach diesem Verfahren jede Art von Flüssigkeit dosiert werden, für welche eine

genaue Dosierung/Aufnahme eines kleinen oder winzigen Volumens erforderlich ist. Typische Flüssigkeiten sind Flüssigkeitsproben, Reagenzien, destilliertes Wasser, Verdünnungsmittel und dgl., die für verschiedene biochemische und klinische Untersuchungen, Umweltschutzuntersuchungen bezüglich Wasser, Erdreich, Atmosphäre usw., chemische Analysen sowie andere Untersuchungen und Messungen benutzt werden. Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gesammelte oder aufgenommene Flüssigkeitsvolumen unterliegt keinen besonderen Einschränkungen, solange das Flüssigkeitsvolumen von der Düsen Spitze aufgenommen werden kann. Das aufgenommene Volumen liegt typischerweise im Bereich von 10,0 – 1000,0 µl und vorzugsweise im Bereich von 50,0 – 200,0 µl.

Die Düsen Spitze kann vorzugsweise von der Düse, an welcher sie montiert ist, abnehmbar sein. Bevorzugt handelt es sich dabei um eine wegwerfbare oder Einweg-Düsen Spitze, so daß sie bei einem Wechsel der auf zunehmenden Probenflüssigkeit durch eine Düsen Spitze ersetzt werden kann, um eine Verunreinigung der aufgenommen Probenflüssigkeit zu vermeiden. Die Düsen Spitze kann aus einem beliebigen Werkstoff bestehen, solange sie keiner Reaktion oder Auflösung in der aufgenommenen Flüssigkeit unter Verunreinigung derselben unterliegt. Beispielsweise kann die Düsen Spitze aus Glas, Kunststoff oder Metall bestehen. Für biochemische Untersuchungen und andere Untersuchungen, die eine chemische Reaktion beinhalten, kann die Düsen Spitze vorzugsweise aus Glas bestehen.

Die Düsen Spitze kann entweder eine gerade zylindrische Form oder eine Trichterform mit einem sich zum unteren Ende hin verkleinernden Durchmesser aufweisen. Im Hinblick auf ein zuverlässiges Aufbrechen der Flüssigkeitsmembran besitzt die Düsen Spitze jedoch vorzugsweise eine sich zum unteren Ende hin verjüngende Trichterform. Auch im Fall einer zylindrischen Düsen Spitze wird eine an deren unterem Ende gebildete Flüssigkeitsmembran schließlich nach dem Hochsteigen längs der Innenfläche der Düsen Spitze unter der Saugwirkung des Gases aufgebrochen, weil sie dabei die Innenfläche der Düsen Spitze benetzt und sich demzufolge in ihrer Dicke verringert. Im Vergleich zu einer Zylinderform kann die trichterförmige Düsen Spitze eine größere Oberfläche und einen größeren Querschnitt aufweisen und daher zu einer schnelleren Verringerung der Dicke der Flüssigkeitsmembran führen, so daß das Aufbrechen der Flüssigkeitsmembran eindeutig zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt stattfindet.

Die Größe der Düsen Spitze unterliegt keinen besonderen Einschränkungen, vielmehr kann je nach dem aufzunehmenden Flüssigkeitsvolumen eine Düsen Spitze einer beliebigen Größe benutzt werden. Die unterseitige Öffnung der Düsen Spitze kann einen beliebigen gewünschten Durchmesser besitzen, und zwar in Abhängigkeit von den Eigenschaften, insbesondere Viskosität und Volumen, der auf zunehmenden Flüssigkeit. Der Durchmesser der unterseitigen Öffnung kann allgemein im Bereich von 0,1 – 0,9 mm, vorzugsweise 0,2 – 0,5 mm liegen.

Wie oben erwähnt, wird die Flüssigkeitsmembran durch Ansaugen der Umgebungsatmosphäre der Düsen Spitze und nicht durch Ausblasen eines Gases, wie des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases, durch die Düsen Spitze aufgebrochen. Durch das Ansaugen der Umgebungsatmosphäre wird ein zuverlässigeres Aufbrechen der Flüssigkeitsmembran erreicht. Wenn die Flüssigkeitsmembran durch ein über die enge unterseitige Öffnung der Düsen Spitze ausgeblasenes Gas aufgebrochen oder zerstört wird, wird die an der Innenfläche der Düsen Spitze anhaftende Flüssigkeit durch das Gas nach außen geblasen, so daß sie auf die Außenfläche der Düsen Spitze wandert. Wenn die Gasausblasung nach dem Aufbrechen der vorhandenen Flüssigkeitsmembran beendet wird, kann die zunächst ausgeblasene Flüssigkeit unter Schwerkrafteinfluß vom unteren Ende der Düsen Spitze herabhängen, möglicherweise mit der Gefahr der Bildung einer neuen Membran an der Düsen Spitze. Eine Gasausblasung zum Aufbrechen einer Flüssigkeitsmembran ist daher unerwünscht.

Das für die Detektion der Flüssigkeitsoberfläche benutzte Gas ist nicht auf eine bestimmte Gassorte beschränkt, vielmehr kann eine beliebiges Gas benutzt werden, das eine subtile Druckänderung zu übertragen vermag, ohne mit der aufzunehmenden Probe oder dem Verdünnungsmittel zu reagieren. Typische benutzbare Gase sind Luft, gasförmiger Stickstoff und andere Inertgase, wobei Luft im Hinblick auf die geringen Kosten und den Fortfall einer speziellen Gasversorgungsanlage bevorzugt wird.

Das zum Aufnehmen eines vorbestimmten Volumens der Flüssigkeitsprobe durch Ansaugung benutzte Strömungsmittel oder Fluid kann entweder ein Gas oder eine Flüssigkeit sein. Für die Verbesserung der Genauigkeit des aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens wird jedoch die Verwendung einer Flüssigkeit bevorzugt. Die für diesen Zweck benutzbaren Flüssigkeiten umfassen destilliertes Wasser, ein Verdünnungsmittel, ein Reagens und dgl.. Wenn für Ansaugzwecke ein Gas benutzt wird, kann dieses entweder dem für die Detektion der Flüssigkeitsoberfläche verwendeten Gas entsprechen oder davon verschieden sein; vorzugsweise wird das gleiche Gas wie für die Detektion der Flüssigkeitsoberfläche ("Meßgas") benutzt.

Ein automatisiertes Abgabeverfahren gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung benutzt das obige Flüssigkeitsdosierverfahren für das Aufnehmen eines vorbestimmten, sehr kleinen Volumens der Probenflüssigkeit aus einem Probenbehälter vor dem Abgeben der so aufgenommenen Probenflüssigkeit oder Flüssigkeitsprobe in einen Testbehälter. Dieses automatisierte Abgabeverfahren wird auf ähnliche Weise durchgeführt wie das obige Flüssigkeitsdosierverfahren, einschließlich des charakteristischen Flüssigkeitsmembran-Aufbrechschritts. Bei diesem automatisierten Abgabeverfahren für eine in einer Flüssigkeitsprobe aufgenommene oder gesammelte Flüssigkeit, die anschließend einer Analyse oder Untersuchung unterworfen werden soll, erfolgt jedoch die Detektion der Flüssigkeitsoberfläche durch das Ausblasen eines entsprechenden Meßgases, wobei die Flüssigkeitsmembran durch Ansaugung der Umgebungsatmosphäre aufgebrochen und die aufgenommene Probenflüssigkeit anschließend in einen Testbehälter abgegeben oder ausgetragen wird.

Bei diesem automatisierten Abgabeverfahren wird – ähnlich wie beim oben umrissenen Flüssigkeitsdosierverfahren – ein sehr kleines Volumen bzw. Kleinstvolumen einer Probenflüssigkeit aufgenommen; eine nähere Beschreibung des Aufnehmens der Probenflüssigkeit in die Düsen Spitze dürfte sich daher erübrigen. Die von der Düsen Spitze aufgenommene Probenflüssigkeit wird anschließend in einen Testbehälter abgegeben, beispielsweise

se ein Teströhrchen, ein Reaktionsgefäß, ein Meßgefäß o. dgl. Bei der zu benutzenden Probenflüssigkeit kann es sich um eine der oben angegebenen Flüssigkeiten handeln, die einer Analyse oder Untersuchung, insbesondere einer biochemischen Untersuchung mittels einer Immunreaktion unterworfen werden soll. Typische Probenflüssigkeiten sind die aus einem lebenden Körper entnommenen Flüssigkeiten, wie Serum, Plasma, Urin und andere Körperflüssigkeiten.

Das automatisierte Abgabe/Verdünnungsverfahren gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung stützt sich auf das obige automatisierte Abgabeverfahren und wird durchgeführt unter Verwendung einer Düse aus einem Innenrohr und einem Außenrohr, die einen Flüssigkeitsdurchgang und einen Gasdurchgang festlegt, sowie einer abnehmbar am Außenrohr der Düse angebrachten Düsenspitze. Bei der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche (oder des Flüssigkeitsspiegels) wird das betreffende Meßgas über den Gasdurchgang der Düsenspitze zugespeist. Zum Aufbrechen einer Flüssigkeitsmembran wird die Umgebungsatmosphäre über den Gasdurchgang angesaugt. Beim Abgeben der Probenflüssigkeit oder Flüssigkeitsprobe wird ein vorbestimmtes Kleinstvolumen derselben hauptsächlich mittels eines Verdünnungsmittels im Flüssigkeitsdurchgang durch Ansaugung aufgenommen, worauf die in der Düsenspitze aufgenommene Probenflüssigkeit zusammen mit dem Verdünnungsmittel in den Testbehälter ausgetragen wird, um damit die Probenflüssigkeit zu verdünnen. Mittels dieses Verfahrens kann ein genaues Volumen der Flüssigkeitsprobe mit geringer Abweichung von Durchgang zu Durchgang bei wiederholten Abgabe/Verdünnungsvorgängen abgegeben und verdünnt werden.

Das bei diesem Verfahren benutzte Verdünnungsmittel kann destilliertes Wasser, gereinigtes Wasser oder irgendein Reagens zum Verdünnen der Probenflüssigkeit oder aber ein beliebiges gewünschtes Reagens sein, das für die anschließende Reaktion nötig ist, jedoch im voraus zum Reaktionssystem zugegeben werden kann. Im Fall einer biochemischen Untersuchung umfassen typische Verdünnungsmittel physiologische Salzlösungen und einen Puffer mit zugesetztem Rinderserumalbumin.

Eine automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist ein System zur Durchführung des obigen automatisierten Abgabe/Verdünnungs-Verfahrens; dieses System vermag automatisch und wiederholt eine genaues, vorbestimmtes Kleinstvolumen der Probenflüssigkeit mit geringer Abweichung von Durchgang zu Durchgang abzugeben (auszutragen) und zu verdünnen.

Vor der Erläuterung bevorzugter Ausführungsbeispiele der Erfindung ist darauf hinzuweisen, daß die Erfindung keineswegs auf die dargestellten und beschriebenen Einzelheiten beschränkt, sondern verschiedenen Abwandlungen und Änderungen zugänglich ist.

Nachstehend sind bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung erläutert.

Ein Flüssigkeitsdosierverfahren, ein automatisiertes Abgabeverfahren, ein automatisiertes Abgabe/Verdünnungsverfahren und ein automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung gemäß der Erfindung sind im folgenden unter Bezugnahme auf die Zeichnung beschrieben.

Fig. 1 veranschaulicht schematisch eine automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung 10 gemäß der Erfindung, mit welcher unter Anwendung des Flüssigkeitsdosierverfahrens das automatisierte Abgabeverfahren oder das automatisierte Abgabe/Verdünnungsverfahren durchführbar ist.

Die automatisierte Vorrichtung 10 gemäß Fig. 1 umfaßt eine Düsenspitze 12, eine Düse 14, eine Probenpumpe 16 mit einem Tauchkolben 16a und einem Zylinder 16b, ein erstes Dreiwegeventil 18, eine Tauchkolbenpumpe 20 mit einem Tauchkolben 20a und einem Zylinder 20b, ein zweites Dreiwegeventil 22, einen Drucksensor 24, ein Zweiwegeventil 26, biegsame Schläuche 28 und 30 sowie eine Steuereinheit 32.

Die Düsenspitze 12 kann eine beliebige Form und ein beliebiges Innenvolumen aufweisen, sofern sie in der Lage ist, ein vorbestimmtes Volumen einer Probenflüssigkeit 11 aufzunehmen. Vorzugsweise kann sich jedoch die Düsenspitze 12 zu ihrem unteren Ende hin verjüngen. Außerdem ist die Düsenspitze 12 vorzugsweise von der Düse 14 abnehmbar, so daß sie bevorzugt eine Einweg-Düsenspitze darstellt. Das durch Ansaugung von der Düsenspitze 12 aufgenommene Volumen der Probenflüssigkeit 11 kann durch zweckmäßige Wahl des Innenvolumens der Probenpumpe 16 mit dem Tauchkolben 16a und dem Zylinder 16b bestimmt werden.

Die Düse 14 umfaßt ein Innenrohr und ein Außenrohr. Im Innenrohr ist ein Flüssigkeitsdurchgang 14a festgelegt, der von einem Verdünnungsmittel 13 durchströmbar ist. Zwischen dem Innenrohr und dem Außenrohr ist ein Gasdurchgang 14b festgelegt, der von einem Detektions- oder Meßgas 15 zum Bestimmen einer Flüssigkeitsoberfläche, vorzugsweise Luft, durchströmbar ist. Das Außenrohr der Düse 14 ist an seinem unteren Ende mit einem Düsenspitzen-Anbringteil 14c versehen. Die Düse 14 ist an ihrem oberen Ende mit einem Einlaß 14d für den Flüssigkeitsdurchgang 14a sowie einem Einlaß 14e für den Gasdurchgang 14b versehen. Wie erwähnt, ist die Düsenspitze 12 am Düsenspitzen-Anbringteil 14c abnehmbar an der Düse 14 angebracht. Zur Gewährleistung einer hohen Dosierpräzision ist die Düsenspitze 12 luftdicht mit der Düse 14 verbunden.

Die Probenpumpe 16 mit dem Tauchkolben 16a und dem Zylinder 16b dient zum Ansaugen und Austragen eines vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit 11 sowie eines vorbestimmten Volumens des Verdünnungsmittels 13. Die Probenpumpe 16 saugt zunächst mittels einer Abwärtsverschiebung des Tauchkolbens 16a im Zylinder 16b ein vorbestimmtes Volumen des Verdünnungsmittels 13 aus einer Verdünnungsmittelflasche 34 an und füllt bei einer Aufwärtsverschiebung des Tauchkolbens 16a im Zylinder 16b das erste Dreiwegeventil 18, den Schlauch 28 und den Flüssigkeitsdurchgang 14a der Düse 14. Sodann arbeitet die Probenpumpe 16 zum Ansaugen der Probenflüssigkeit 11 aus dem Probenbehälter 36 in die Düsenspitze 12 und zum Austragen der Probenflüssigkeit 11 über die Düsenspitze 12 in ein Teströhrchen 54 durch Abwärts- bzw. Aufwärtsverschiebung des Tauchkolbens 16a im Zylinder 16b. Das Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit 11 in die bzw. aus der Düsenspitze 12 wird hauptsächlich durch das in der Schlauchleitung und im Flüssigkeitsdurchgang 14a der Düse 14 befindliche Verdünnungsmittel 13 sowie das in der Düsenspitze 12 befindliche Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas 15 vermittelt. Nach dem Austrag der Probenflüssigkeit 11 aus der Düsenspitze 12 kann die Probenpumpe 16 gegebenenfalls betätigt werden, um ein vorbestimmtes Volumen des Verdünnungsmittels 13 aus dem Flüssigkeitsdurchgang 14a in das Innere des sich verjüngenden (oder konischen) unteren Endabschnitts der Düsenspitze

ze 12 auszutragen und damit in der Düsenspitze 12 verbliebene Probenflüssigkeit 11 auszutreiben. Die Probenflüssigkeit 11 wird dabei durch das Verdünnungsmittel 13 verdünnt. Zur Erzielung eines vollständigeren Austrags der Probenflüssigkeit 11 und des Verdünnungsmittels 13 kann die Tauchkolbenpumpe 20 betätigt werden, um das Gas 15, vorzugsweise Luft, aus dem Gasdurchgang 14b der Düse 14 in die Düsenspitze 12 auszutragen bzw. auszutreiben und damit vollständig sowohl die am untersten Ende des Flüssigkeitsdurchgangs 14a in der Düse 14 verbliebenen Flüssigkeiten als auch die im Inneren und am unteren Ende der Düsenspitze 12 verbliebenen Flüssigkeiten auszutragen oder auszutreiben. Der Tauchkolben 16a wird durch einen Antrieb 16c angetrieben.

Das erste Dreiwegeventil 18 befindet sich in einer Reihe oder Anordnung von Schläuchen, die mit der Probenpumpe 16, der Düse 14 und der Verdünnungsmittelflasche 34 verbunden sind. Das erste Dreiwegeventil 18 ist auf die Seite der Verdünnungsmittelflasche 34 zur Ermöglichung einer Strömung des Verdünnungsmittels 13 aus der Flasche 34 zur Probenpumpe 16 oder auf die Seite der Düse 14 zur Ermöglichung der Strömung des Verdünnungsmittels über den Durchgang von der Probenpumpe 16 zur Düse 14 umschaltbar. Wenn das Verdünnungsmittel 13 neu in die Probenpumpe 16 eingesaugt wird, beendet oder unterbricht das erste Dreiwegeventil 18 die Strömung des Verdünnungsmittels 13 von der Probenpumpe 16 zur Düse, während es die Verdünnungsmittelflasche 34 mit der Probenpumpe 16 verbindet. Während der Ansaugung und Austragung der Probenflüssigkeit 11 in die bzw. aus der Düsenspitze 12 und dem Austragen des Verdünnungsmittels 13 aus der Düsenspitze 12 unterbricht das erste Dreiwegeventil 18 die Strömung des Verdünnungsmittels 13 von der betreffenden Flasche 34 zur Probenpumpe 16, während es letztere mit dem Flüssigkeitsdurchgang 14a der Düse 14 verbindet.

Die Tauchkolbenpumpe 20 umfaßt den Tauchkolben 20a und den Zylinder 20b. Die Tauchkolbenpumpe 20 ist für drei Hauptzwecke vorgesehen: In erster Linie dient die Tauchkolbenpumpe 20 zum Austragen des Meßgases 15 für Flüssigkeitsoberflächen-Detektion über die Düsenspitze 12, so daß bei einer Blockierung der Gasströmung durch den Gasdurchgang 14b hindurch aufgrund der weitgehenden oder vollständigen Berührung des unteren Endes der sich abwärts bewegendes Düsenspitze 12 mit der Flüssigkeitsoberfläche in der Düsenspitze 12 ein Druckanstieg des Meßgases 15 auftritt, der durch den Drucksensor 24 erfaßbar ist. In zweiter Linie saugt die Tauchkolbenpumpe 20 die Umgebungsatmosphäre über die Düsenspitze 12 an, so daß die bei der Flüssigkeitsoberflächen-Detektion im unteren Ende der Düsenspitze 12 gebildete Flüssigkeitsmembran aufgebrochen werden kann. In dritter Linie kann die Tauchkolbenpumpe 20 das Gas 15 über den Gasdurchgang 14b austreiben, um die Probenflüssigkeit 11 und das Verdünnungsmittel 13 vollständig auszutragen, die nach dem (eigentlichen) Austrag der Probenflüssigkeit 11 und des Verdünnungsmittels 13 am unteren Ende der Düsenspitze 12 zurückbleiben. Der Tauchkolben 20a wird durch einen Antrieb 20c angetrieben.

Das zweite Dreiwegeventil 22 befindet sich in einer Reihe oder Anordnung von Schläuchen, die mit der Tauchkolbenpumpe 20, der Düse 14 und einem nicht dargestellten Gasvorrat verbunden sind. Das zweite Dreiwegeventil 22 kann auf die Seite des Gasvorrats, z. B. der Atmosphäre umgeschaltet werden, um das Gas 15, typischerweise Luft, vom Gasvorrat zur Tauchkolbenpumpe 20 strömen zu lassen, oder aber auf die Seite der Düse 14 umgeschaltet werden, um das Gas von der Tauchkolbenpumpe 20 zur Düse 14 strömen zu lassen. Wenn das Gas 15 neu in die Tauchkolbenpumpe 20 eingesaugt wird, beendet das zweite Dreiwegeventil 22 die Strömung des Gases 15 von der Tauchkolbenpumpe 20 zur Düse 14, und es verbindet den Gasvorrat, typischerweise die Atmosphäre, mit der Tauchkolbenpumpe 20. Während des Austrags bzw. Ausblasens des Gases 15 aus der Düsenspitze 12 für Detektion der Flüssigkeitsoberfläche oder vollständige Beseitigung der an der Düsenspitze 12 hängengebliebenen Flüssigkeiten und während der Ansaugung der Umgebungsatmosphäre über die Düsenspitze 12 für das Aufbrechen einer Flüssigkeitsmembran unterbricht das zweite Dreiwegeventil 22 die Gasströmung vom Gasvorrat zur Tauchkolbenpumpe 20, und sie verbindet letztere mit dem Gasdurchgang 14b der Düse 14.

Der Drucksensor 24 zwischen dem zweiten Dreiwegeventil 22 und dem Zweiwegeventil 26 dient zum Messen einer Druckschwankung des (Flüssigkeitsoberflächen-)Meßgases. Die Ausführungsart des Drucksensors 24 ist keinen besonderen Einschränkungen unterworfen, solange er den Druckanstieg zu messen vermag, der durch die Tauchkolbenpumpe 20 bei Berührung oder Annäherung des unteren Endes der Düsenspitze 12 mit der bzw. an die Oberfläche der Probenflüssigkeit 11 mit einer Blockierung des mit der Düsenspitze 12 verbundenen Gasdurchgangs, des Gasdurchgangs 14b der Düse 14, des Zweiwegeventils 26, des Schlauches 30, des zweiten Dreiwegeventils 22 und der Tauchkolbenpumpe 20 induziert wird. Es kann eine beliebiger, an sich bekannter Drucksensor verwendet werden, z. B. ein Sensor zum Messen eines Absolutdrucks oder Angeben eines Meßdrucks (Differenzdruck bzw. Wirkdruck) sowie ein Sensor, der durch Änderung eines Ausgangssignals bei einem vorbestimmten Druck ein Signal zu erzeugen vermag, das die Flüssigkeitsoberflächen-Detektion anzeigt. Beispiele für Drucksensoren sind solche mit einem Dehnungsmeßstreifen, einem Halbleiter-Meßgerät und einem Piezoelement.

Das Zweiwegeventil 26 ist zwischen dem Drucksensor 24 und der Düse 14 und in der Nähe des Einlasses 14e des Gasdurchgangs 14b angeordnet. Das Zweiwegeventil 26 ist normalerweise geschlossen, ausgenommen die Zeitspanne während der Flüssigkeitsoberflächen-Detektion und während der vollständigen Austragung der an der Düsenspitze 12 haftenden Probenflüssigkeit 11 und des Verdünnungsmittels 13 sowie des Aufbrechens der Flüssigkeitsmembran an der unterseitigen Öffnung der Düsenspitze 12.

Der Antrieb 16c für den Tauchkolben 16a und der Antrieb 20c für den Tauchkolben 20a können jeweils vorzugsweise aus einem Motor bestehen, der durch ein von der noch näher zu beschreibenden Steuereinheit 32 übertragenes Impulssignal ansteuerbar ist. Beispiele für derartige Motoren sind ein Schritt- und ein Impulsmotor.

Der (biegsame) Schlauch 28 verbindet das erste Dreiwegeventil 18 mit dem Einlaß 14d des Flüssigkeitsdurchgangs 14a der Düse 14. Der Schlauch 30 verbindet das Zweiwegeventil 26 mit einem T-Stück 25, an welches der

Drucksensor 24 angeschlossen ist. Da die Düse 14, wie noch näher zu beschreiben sein wird, sowohl in lotrechter Richtung, d. h. in Z-Richtung, als auch in Querrichtung, d. h. in X-Y-Richtung, bewegbar ist, sollten die Schläuche 28 und 30 vorzugsweise eine ausreichend große Länge und eine ausreichende Flexibilität besitzen, um eine übermäßige Schlauchdehnung und ein Einknicken des Schlauches, das zu einem Blockieren des Schlauches führt, zu vermeiden.

Die beschriebene automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung gemäß der Erfindung umfaßt somit einen Flüssigkeitsoberflächendetektor- und Flüssigkeitsmembran-Aufbrechmechanismus sowie einen Abgabe/Verdünnungsmechanismus.

Von den beschriebenen Bauteilen bilden die Tauchkolbenpumpe 20, das zweite Dreiwegeventil 22, der Drucksensor 24, der Schlauch 30, das Zweiwegeventil 26, der Gasdurchgang 14b der Düse 14 sowie die Düsen Spitze 12 den Mechanismus zum Detektieren der Flüssigkeitsoberfläche und zum Aufbrechen einer Flüssigkeitsmembran.

Andererseits bilden die Probenpumpe 16, das erste Dreiwegeventil 18, der Schlauch 28, der Flüssigkeitsdurchgang 14a der Düse 14 sowie die Düsen Spitze 12 den Abgabe/Verdünnungsmechanismus.

Eines der kennzeichnenden Merkmale der automatisierten Abgabe/Verdünnungsvorrichtung 10 besteht darin, daß die Ansaugung der Probenflüssigkeit 11 durch die Probenpumpe 16 bei geschlossenem Zweiwegeventil 26 hauptsächlich durch das Verdünnungsmittel 13 vermittelt wird. Bei dieser Vorrichtung ist Gas oder Luft, als kompressibles Fluid, nur innerhalb der Düsen Spitze 12, des Gasdurchgangs 14b der Düse 14 sowie der Schlauchleitung zwischen dem Einlaß 14e des Gasdurchgangs 14 und dem Zweiwegeventil 26 vorhanden, so daß die Ansaugung der Probenflüssigkeit 11 hauptsächlich durch das Verdünnungsmittel 13, als inkompressible Flüssigkeit, vermittelt (mediated) wird. Infolgedessen kann der Gasdruck innerhalb der Düsen Spitze 12 während der Ansaugung der Probenflüssigkeit 11 sowie deren in die Düsen Spitze 12 eingesaugtes Volumen einfach und genau gesteuert werden. Ein anderes kennzeichnendes Merkmal der Erfindung besteht darin, daß die in die Düsen Spitze 12 eingesaugte Probenflüssigkeit 11 zunächst unter dem durch die Probenpumpe 16 erzeugten Druck ausgetragen und dann durch das Verdünnungsmittel 13 abgewaschen oder weggespült wird, das auf der Innenfläche des sich verjüngenden oder konischen Endabschnitts der Düsen Spitze 12 tropft, um schließlich durch das von der Tauchkolbenpumpe 20 gelieferte Gas 15 abgeblasen zu werden. Das ausgetragene Probenflüssigkeitsvolumen ist daher stets genau festgelegt, so daß eine gleichbleibende Abgabe jeweils eines genauen Volumens der Probenflüssigkeit gewährleistet ist.

Die Steuereinheit 32 stellt das wesentlichste Bauelement der erfindungsgemäßen Vorrichtung dar. Sie steuert die Bewegung oder Verschiebung des ersten Dreiwegeventils 18, des zweiten Dreiwegeventils 22, des Zweiwegeventils 26, die Aufwärts- und Abwärtsbewegung der Düse 14 in Z-Richtung, sowie das Volumen und die Geschwindigkeit des Ansaugens/Austragens mittels der Probenpumpe 16 und der Tauchkolbenpumpe 20 und auch deren Zeitsteuertakt in Abhängigkeit von dem vom Drucksensor 24 aufgrund des Druckanstiegs im Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas erzeugten Signal. Die Steuereinheit 32 kann eine Zentraleinheit (CPU) sein, die für die Durchführung des automatisierten Abgabe/Verdünnungsverfahrens (gemäß der Erfindung) programmiert ist.

Die Steuereinheit 32 steuert die Vorrichtung so, daß

die Düse 14 abwärts bewegt und die Tauchkolbenpumpe 20 betätigt wird, um Luft 15 über den Gasdurchgang 14b und die Düsen Spitze 12 auszutragen bzw. auszublasen, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit 11 durch den Drucksensor 24 als Druckänderung in der Düsen Spitze 12 infolge der Berührung oder Annäherung des Gasdurchgangs mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert ist;

die Bewegung der Tauchkolbenpumpe 20 und die Abwärtsbewegung der Düse 14 angehalten werden, um das Ausblasen von Luft 15 in Abhängigkeit von dem vom Drucksensor 24 übertragenen Flüssigkeitsoberflächen-Detektionssignal zu beenden;

die Düse 14 aufwärts bewegt wird, bis die Düsen Spitze 12 eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich eine Flüssigkeitsmembran in der unterseitigen Öffnung der Düsen Spitze 12 bilden kann;

die Tauchkolbenpumpe 20 betätigt wird zum Ansaugen der Umgebungsluft in die Düsen Spitze 12, um die unterseitige Öffnung derselben blockierende Flüssigkeitsmembran aufzubrechen;

die Düse abwärts bewegt wird, um die Düsen Spitze 12 bis zu einer vorbestimmten Tiefe unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche in die Probenflüssigkeit 11 einzuführen bzw. einzutauchen;

das Zweiwegeventil 26 zum Schließen des Gasdurchgangs 14b geschlossen und die Probenpumpe 16 betätigt wird, um durch Ansaugung, hauptsächlich durch das Verdünnungsmittel 13 im Flüssigkeitsdurchgang 14a vermittelt, das vorbestimmte Volumen der Probenflüssigkeit 11 aufzunehmen;

die Düse 14 aufwärts bewegt wird und

die Probenpumpe 16 betätigt wird, um die in der Düsen Spitze 14 aufgenommene Probenflüssigkeit 11 zusammen mit einem vorbestimmten Volumen des Verdünnungsmittels 13 aus dem Flüssigkeitsdurchgang 14a in das Teströhrchen 54 auszutragen, um damit die abgegebene Probenflüssigkeit 11 mit dem Verdünnungsmittel 13 zu verdünnen.

Die Steuereinheit 22 kann auch die Bewegung oder Verschiebung der Düse 14 in Y- und Z-Richtung steuern, um eine dreidimensionale Steuerung der Düse 14 zu erreichen.

Fig. 2 veranschaulicht eine Anordnung, welche die vorstehend beschriebene erfindungsgemäße automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung 10 beinhaltet.

Die in Fig. 2 dargestellte automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung 10 umfaßt einen Abschnitt 42 zur Aufnahme der oben beschriebenen Bauelemente und eine von diesem Abschnitt 42 in waagerechter Richtung abgehende Basis 44, wobei der Aufnahmeabschnitt 42 und die Basis einen Hauptteil 40 der Vorrichtung bilden; auf der Basis 44 ist ein Koordinaten- oder X-Y-Tisch 46 nebst einer Düsenverschiebeeinheit 48 zum Verschieben der Düse 14 über den X-Y-Tisch 46 in X-, Y- und Z-Richtungen angeordnet.

Gemäß Fig. 3 umfaßt der (X-Y-)Tisch 46 einen Probenabschnitt 50, in welchem einer oder mehrere, die Probenflüssigkeit 11 aufnehmende Probenbehälter 36 in Reihen ausgerichtet sind, einen Düsenabschnitt 52, in welchem eine oder mehrere Düsenabschnitte 12 in Reihen ausgerichtet sind, und einen Teströhrchenabschnitt 56, in welchem ein oder mehrere Teströhrchen 54, in welche die Probenflüssigkeit 11 und das Verdünnungsmittel 13 abgegeben werden sollen, in Reihen angeordnet sind. Die Düsenverschiebeeinheit 48 umfaßt zwei Ausleger 58 und 60, die in Vorwärts- oder Y-Richtung von der Stirnfläche des Aufnahmeabschnitts 42 an dessen Oberseite und seinen beiden Enden abgehen, einen zwischen den beiden Auslegern 58 und 60 gehaltenen, senkrecht dazu in X-Richtung verlaufenden Träger oder Arm 62, der in Y-Richtung verschiebbar ist, einen verschiebbaren auf den Arm 62 aufgesetzten Schieber 63 und eine an letzterem montierte, langgestreckte bzw. lotrechte Platte 64, wobei der Schieber 63 und die Platte 64 in X-Richtung verschiebbar sind. Weiter vorgesehen sind ein verschiebbar an der Platte 64 montiertes Düsen-Halteelement 66, das längs einer in der Platte 64 vorgesehenen Führung 65 in Z-Richtung verschiebbar ist, und ein nicht dargestellter Antrieb.

Am Düsen-Halteelement 66 ist die Düse 14 montiert, an welcher die Düsen Spitze 12 abnehmbar angebracht ist. In Fig. 2 sind mit Ausnahme der Düse 14 und der Düsen Spitze 12 die verschiedenen Bauelemente gemäß Fig. 1 nicht dargestellt; die von der Düse 14 und der Düsen Spitze 12 verschiedenen Bauelemente sind entweder im Aufnahmeabschnitt 42 untergebracht oder zur Verbesserung der Übersichtlichkeit in der Darstellung weggelassen.

Die (langgestreckte) Platte 64 verläuft lotrecht und enthält die Führung 65 entlang ihrer Längsachse. Die Platte 64, die Führung 65, das Düsen-Halteelement 66 und der nicht dargestellte Antrieb bilden eine Einrichtung zum Verschieben oder Führen der Düse in lotrechter Richtung.

Die Platte 64 ist am Schieber 63 befestigt. Der Schieber 63, der Arm 62 und der nicht dargestellte Antrieb, typischerweise ein Seilzugantrieb, bilden eine Einrichtung zum Verschieben oder Führen der Düse 14 in X-Richtung. Der Arm 62, die Ausleger 58 und 60 sowie der nicht dargestellte Antrieb, typischerweise ebenfalls ein Seilzugantrieb, bilden eine Einrichtung zum Verschieben der Düse 14 in Y-Richtung. Diese Einrichtungen zum Verschieben der Düse 14 in X- und Y-Richtung dienen zum Bewegen der Düse in den betreffenden X-Y-Richtungen. Die Düsen-Verschiebeeinheit 48 umfaßt die X-Y-Verschiebeeinheit und die Vertikalführungseinrichtung. Der nicht dargestellte Antrieb der Düsen-Verschiebeeinheit 48 kann ein beliebiger, an sich bekannter Antrieb sein, beispielsweise ein Seilzug mit einer Seilrolle, eine Zahnstange mit Ritzel o. dgl., angetrieben durch einen Schrittmotor, einen Servomotor o. dgl.

Die beschriebene automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung stellt eine wesentliche Baueinheit dar, die zusammen mit einer Immunreaktionsapparatur und einer Meßapparatur ein immunologisches Meßsystem bildet. Die erfindungsgemäße Vorrichtung vermag automatisch und genau die Probe aufzunehmen und in Teströhrchen abzugeben und gegebenenfalls die so abgegebene Probe mit einem Verdünnungsmittel zu verdünnen, so daß in der Immunreaktionsapparatur eine Immunreaktion im Teströhrchen stattfinden kann.

Die Arbeitsweise der beschriebenen automatisierten Abgabe/Verdünnungsvorrichtung ist nachstehend anhand eines Ablaufdiagramms gemäß den Fig. 4(a) und 4(b) erläutert. Es ist darauf hinzuweisen, daß bei dem nachstehend zu beschreibenden Ausführungsbeispiel die Probenflüssigkeit abgegeben und mit dem Verdünnungsmittel verdünnt wird, während sich das Ablaufdiagramm der Fig. 4(a) und 4(b) auf ein Ausführungsbeispiel bezieht, bei dem die in der Düsen Spitze gesammelte oder aufgenommene Probenflüssigkeit mit Hilfe von Luft ausgetragen wird und das Austragen und Verdünnen der Probenflüssigkeit mit dem Verdünnungsmittel nicht stattfinden, obgleich dabei das Ansaugen der Probenflüssigkeit durch das Verdünnungsmittel vermittelt wird bzw. mit dessen Hilfe erfolgt. Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung steuert die Steuereinheit 32 den Prozeß bzw. die Operation entsprechend dem Programm der Zentraleinheit auf die in den Ablaufdiagrammen von Fig. 4(a) und 4(b) dargestellte Weise.

Zunächst befindet sich die Düse 14 der Vorrichtung 10 in ihrer Ausgangsstellung. Die Düsen Spitze 12 ist dabei noch nicht angebracht.

Bei der Betätigung eines Startschalters verschieben sich der Arm 62 und der Schieber 63 gemäß Fig. 2 in Querrichtung, d. h. in X- und Y-Richtung, über dem X-Y-Tisch 46 zu dessen Düsenabschnitt 52 gemäß Fig. 3. Die Düse 14 hält dabei in der Düsen Spitzen-Anbringstellung an. Sodann fährt die am Düsen-Halteelement 66 montierte Düse 14 längs der Führung 65 abwärts, so daß die Düsen Spitze 12 an der Düse 14 angebracht wird.

Sodann bewegt sich die mit der angebrachten Düsen Spitze 12 versehene Düse 14 längs der Führung 65 zu deren oberster Position aufwärts.

Hierauf wird die Düse 14 wiederum durch die X-Y-Verschiebeeinheit über dem X-Y-Tisch 46 zu dessen Probenabschnitt 50 verfahren, um in der Probenaufnahmestellung am bzw. über dem Probenbehälter 36 anzuhalten.

Aufgrund dieser Bewegung hat die Tauchkolbenpumpe ("Luftspritze" im Ablaufdiagramm) 20 bereits ein vorbestimmtes Volumen der Luft 15 angesaugt und das zweite Dreiwegeventil ("Luftspritzventil" V2 im Ablaufdiagramm) 22 ist auf die Düsen Seite (Austragseite im Ablaufdiagramm) umgeschaltet worden, um die Luft 15 von der Tauchkolbenpumpe 20 zur Düse 14 strömen zu lassen. Das Zweiwegeventil 26 (bzw. V3) ist geöffnet worden. Die Probenpumpe (Abgabepumpe im Ablaufdiagramm) 16 hat bereits ein vorbestimmtes Volumen von z. B. 200 µl des Verdünnungsmittels 13 angesaugt, und das erste Dreiwegeventil (Abgabespritzventil V1 im Ablaufdiagramm) 18 ist auf die Düsen Seite (Austragseite) umgeschaltet worden, um das Verdünnungsmittel 13 durch den Durchgang oder die Leitung zwischen Probenpumpe 16 und Düse 14 strömen zu lassen. Der Flüssigkeitsdurchgang ist mit dem Verdünnungsmittel 13 gefüllt worden.

Anschließend beginnt sich die Düse 14 unter dem Einfluß der Vertikalführungseinheit abwärts zu bewegen. Gleichzeitig wird die Tauchkolbenpumpe 20 betätigt, um die im Zylinder 20b enthaltene Luft 15 durch Aufwärtsverschiebung des Tauchkolbens 20a auszutragen, wobei der Drucksensor 24 zum Messen des in der Düsen Spitze 12 herrschenden Drucks anspricht. Die durch die Tauchkolbenpumpe 20 ausgetragene Luft 15 durchströmt das

zweite Dreiwegeventil 22, den Drucksensor 24, das Zweiwegeventil 26, den Gasdurchgang 14b und die Düsen-
spitze 12 und wird am untersten Ende der Düsen Spitze 12 ausgetragen bzw. ausgeblasen. Mit dem Beginn der
Abwärtsverschiebung der Düse 14 wird die Strecke ihrer Abwärtsverschiebung z. B. dadurch gemessen, daß die
Zahl der Schritte des Schrittmotors gezählt wird.

5 Wenn das untere Ende der Düsen Spitze 12 in unmittelbare Nähe zur Oberfläche der Probenflüssigkeit 11 oder
in leichte Berührung damit gelangt, steigt der Druck in der Düsen Spitze 12 an. Der Drucksensor 24 erfaßt
daraufhin diesen Druckanstieg.

Wenn nach Weiterführung der Abwärtsverschiebung der Düse 14 über eine vorbestimmte Strecke oder
Zählung kein Druckanstieg erfaßt wird, wird eine Warnung für die Angabe eines unzureichenden Probenvolu-
mens abgegeben, falls sich der Tauchkolben 20a zu diesem Zeitpunkt bereits zum oberen Ende des Zylinders 20b
verschoben hat. Auch wenn sich der Tauchkolben 20a nicht bereits zum oberen Ende des Zylinders 20 verschoben
hat, wird auf ähnliche Weise eine Warnung abgegeben, wenn sich die Düse 14 zu ihrer untersten Stellung
bewegt hat. Wenn die Düse 14 die unterste Stellung nicht erreicht hat, werden ihre Abwärtsverschiebung und die
Messung der Strecke der Abwärtsverschiebung fortgesetzt.

15 Wenn der Drucksensor 24 eine vorbestimmte Größe des Druckanstiegs abgreift, erzeugt er ein Signal zur
Anzeige, daß die Flüssigkeitsoberfläche erfaßt oder detektiert worden ist. Wenn dieses Flüssigkeitsoberflächen-
Detektionssignal vom Drucksensor 24 geliefert wird, wird die Abwärtsverschiebung der Düse 14 angehalten,
und die Tauchkolbenpumpe 20 beendet ihre Verschiebung, um das Austreiben bzw. Ausblasen der Luft 15 zu
beenden, woraufhin infolgedessen der Druckanstieg aufhört. Die Stellung der Düse 14 zu diesem Zeitpunkt,
bestimmt durch die Strecke (oder Zählung) der Abwärtsverschiebung der Düse 14, wird gespeichert, und dieser
20 Speicherwert wird seinerseits zum Berechnen des Volumens der Probenflüssigkeit 11 im Probenbehälter be-
nutzt, um zu bestimmen, ob im Probenbehälter 36 ein ausreichendes, anzugsaugendes Volumen der Probenflüssig-
keit 11 vorhanden ist.

Wenn das Probenvolumen ausreichend groß ist, wird die Düse 14 über eine vorbestimmte Schrittzahl aufwärts
bewegt, bis sie eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht hat; der Tauchkolben 20a wird
25 über eine vorbestimmte Strecke herabgefahren, um über die Düsen Spitze 12 die Umgebungsatmosphäre anzu-
saugen und damit die in der unterseitigen Öffnung der Düsen Spitze 12 gebildete Flüssigkeitsmembran auf
zubrechen. Hierauf werden die Aufwärtsbewegung der Düse 14 und die Abwärtsverschiebung des Tauchkol-
bens 20a beendet.

30 Wenn das Probenvolumen unzureichend ist, wird das Warnsignal abgegeben oder angezeigt, um auf das
unzureichende Probenflüssigkeitsvolumen aufmerksam zu machen.

Sodann werden das Zweiwegeventil 26 geschlossen und das zweite Dreiwegeventil 22 auf die Atmosphären-
seite (Ansaugseite im Ablaufdiagramm) umgeschaltet, so daß die Tauchkolbenpumpe 20 mit der Atmosphäre
kommuniziert. Der Tauchkolben 20a wird sodann in die unterste Stellung verschoben, um die Atmosphäre, d. h.
35 die Außenluft, in die Tauchkolbenpumpe 20 einzusaugen.

Daraufhin wird die Düse 14 aus ihrer Anhaltestelle herabgefahren, wobei die Strecke der Abwärtsbewegung
in Zählschritten gemessen wird, so daß sich die Düse 14 über die vorbestimmte Zahl von Zählschritten bis an die
Flüssigkeitsoberfläche absenkt und dann weiter über eine vorbestimmte Zählschrittzahl herabfährt, bis das
untere Ende der Düsen Spitze 12 die vorbestimmte Tiefe von z. B. 2 – 3 mm unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche
erreicht. Die Eintauchtiefe des unteren Endes der Düsen Spitze 12 wird in Abhängigkeit von dem von der
40 Düsen Spitze 12 für Abgabe auf zunehmenden Volumen der Probenflüssigkeit 11 und der Größe des Probenbe-
hälters 36 bestimmt.

Wie erwähnt, ist das erste Dreiwegeventil 18 bereits auf die Seite der Düse umgeschaltet worden, und die
Probenpumpe 16 wird anschließend betätigt, um ein vorbestimmtes Volumen von z. B. 50 µl der Probenflüssig-
45 keit 11 mittels einer Abwärtsverschiebung des Tauchkolbens 16a im Zylinder 16b in die Düsen Spitze 12 einzu-
saugen. Nach Abschluß der Aufnahme der Probenflüssigkeit 11 in der Düsen Spitze 12 durch Ansaugung wird die
Abwärtsverschiebung des Tauchkolbens 16a beendet.

Als nächstes verschiebt sich die Düse 14 längs der Führung 65 aufwärts, um in deren oberster Stellung
anzuhalten. Sodann wird die Düse 14 durch die X-Y-Verschiebeeinheit über den X-Y-Tisch 46 hinweg zu dessen
50 Teströhrchenabschnitt 56 verfahren. Die Düse 14 wird hierauf in der Abgabe- oder Austragstellung am bzw.
über dem vorbestimmten Teströhrchen 54 angehalten.

Danach wird die Düse 14 in eine vorbestimmte Stellung, beispielsweise zum Einlaß oder zur Mündung des
Teströhrchens 54, herabgefahren.

Anschließend wird die Probenpumpe 16 betätigt, um den Tauchkolben 16a beispielsweise aufwärts zum
obersten Ende des Zylinders 16b zu verschieben und dabei zunächst die in der Düsen Spitze 12 befindliche
55 Probenflüssigkeit 11 auszutragen und dann die in der Düsen Spitze 12 verbleibende Probenflüssigkeit 11 mit Hilfe
des Verdünnungsmittels 13 auszuspülen, das aus dem Flüssigkeitsdurchgang 14a der Düse 14 ausgetragen wird,
so daß es auf die Innenseite des sich verjüngenden unteren Endabschnitts der Düsen Spitze 12 herabtropft.

Nach dem Austragen oder Abgeben des vorbestimmten Volumens des Verdünnungsmittels 13 aus der
Düsen Spitze 12 beendet die Probenpumpe 16 ihre Verschiebung, während das erste Dreiwegeventil 18 auf die
Seite des Verdünnungsmittelsbehälters 34 ("Ansaugseite" im Ablaufdiagramm) und das zweite Dreiwegeventil
22 auf die Seite der Düse 14 umgeschaltet werden und das Zweiwegeventil 26 geöffnet wird. Hierauf arbeitet die
Tauchkolbenpumpe 20 mit einer Aufwärtsverschiebung des Tauchkolbens 20a zum Austreiben der Luft 15 über
die Düsen Spitze 12, um die Probenflüssigkeit 11 und das Verdünnungsmittel 13, die am unteren Ende der
65 Düsen Spitze 12 verblieben sind, vollständig auszutragen oder auszutreiben.

Bei arbeitender Tauchkolbenpumpe 20 wird gleichzeitig die Probenpumpe 16 mit einer Abwärtsverschiebung
des Tauchkolbens 16a betätigt, um ein vorbestimmtes Volumen von z. B. 200 µl des Verdünnungsmittels 13
anzusaugen, worauf die Verschiebung des Tauchkolbens 16 angehalten wird.

Nach erfolgter Austragung der Restflüssigkeiten werden das zweite Dreiwegeventil 22 wiederum auf die Atmosphären- bzw. Außenluftseite umgeschaltet und das Zweiwegeventil 26 geschlossen. Hierauf verschiebt sich die Düse 14 längs der Führung 65 in Aufwärtsrichtung, um am obersten Ende der Führung 65 anzuhalten, während der Tauchkolben 20a zum Ansaugen der Atmosphäre oder Außenluft in seine unterste Stellung herabfährt.

Die Düse 14 wird sodann durch die X-Y-Verschiebeeinrichtung über den X-Y-Tisch 46 hinweg in die Düsenspitzen-Abnahmestellung verfahren, in welcher die Düsenspitze 12 von der Düse 14 abgenommen wird. Anschließend kehrt die Düse 14 in ihre Ausgangsstellung zurück, und das Zweiwegeventil 26 wird geöffnet. Daraufhin ist die Vorrichtung oder Anordnung für den nächsten Abgabe/Verdünnungszyklus bereit.

Der vorstehend beschriebene Abgabe/Verdünnungszyklus wird mit einer vorbestimmten Häufigkeitszahl wiederholt; nach Abschluß der vorbestimmten Zykluszahl der Abgabe/Verdünnungsvorgänge befindet sich die Düse 14 in ihrer Ausgangsstellung.

Durch das oben beschriebene Vorgehen kann ein genauer, gleichbleibend konsistenter Abgabe/Verdünnungsvorgang gewährleistet werden.

Im folgenden ist die Erfindung anhand von Beispielen und Vergleichsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Es wurde ein Versuch mit dem Ziel der Untersuchung der Abgabeleistung der automatischen Abgabe/Verdünnungsvorrichtung 10 gemäß Fig. 1 durchgeführt. Die trichterförmige Düsenspitze 12 besaß eine Länge von 51,0 mm. Die Öffnung am, unteren Ende der Düsenspitze 12 besaß einen Durchmesser von 0,30 mm.

Das Innenvolumen der Probenpumpe 16 betrug 500 µl. Die Probenflüssigkeit wurde mit einer Geschwindigkeit (Strömungsmenge) von 500 µl/11 s angesaugt und mit einer Geschwindigkeit von 500 µl/2 s ausgetragen. Als Probenflüssigkeit wurde gereinigtes Wasser benutzt. Die Tauchkolbenpumpe 20 besaß ein Innenvolumen von 5000 µl. Die zum Detektieren der Flüssigkeitsoberfläche benutzte Luft 15 wurde mit einer Geschwindigkeit (Strömungsmenge) von 5000 µl in 10 s ausgetragen oder ausgeblasen. Die zum Austragen oder Austreiben der in der Düsenspitze 12 verbliebenen Probenflüssigkeit benutzte Luftmenge betrug 1000 µl, und sie wurde mit einer Geschwindigkeit von 5000 µl in 2 s ausgetrieben. Die zum Aufbrechen der Flüssigkeitsmembran benutzte Luftmenge betrug 15 µl. Die Messung erfolgte bei Raumtemperatur (26°C) und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55%. Nach der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche wurde die Düse 14 über 100 Impulse (1 Impuls entsprechend einer Bewegungsstrecke von 0,048 mm) aufwärts bewegt, wobei die gebildete Flüssigkeitsmembran durch Ansaugung von 15 µl Luft aufgebrochen wurde, worauf die Düse über 150 Impulse herabgefahren wurde. Unter den oben angegebenen Versuchsbedingungen wurden das Gewicht des leeren Teströhrchens 54 vor der Abgabe der Probenflüssigkeit 11 und das Gesamtgewicht von Teströhrchen 54 und Probenflüssigkeit 11 nach der Abgabe (d. h. nach dem Füllen des Teströhrchens) mittels einer elektronischen Waage bestimmt, wobei die Differenz zwischen den bestimmten Gewichten berechnet wurde, um die Menge, nämlich das Gewicht der in das Teströhrchen abgegebenen Probenflüssigkeit zu bestimmen. Es ist darauf hinzuweisen, daß bei diesem Versuch die in der Düsenspitze 12 aufgenommene Probenflüssigkeit 11 ausgetragen oder -abgegeben, aber nicht mit dem Verdünnungsmittel 13 verdünnt wurde. Die oben beschriebene Abgabe wurde 100mal wiederholt, wobei die Düsenspitze 12 nach jedem Abgabevorgang ausgewechselt wurde. Nach Abschluß der Abgabeversuchs wurden die benutzten Düsenspitzen 12 untersucht, wobei drei Ausschußartikel einschließlich einer Düsenspitze 12, deren distales Ende diagonal geschnitten war, festgestellt wurden. Die Ergebnisse wurden für Mittelwert, Höchstwert, Mindestwert, Standardabweichung und Koeffizient der Variation (Standardabweichung/Mittelwert) mit und ohne Ausschluß der Fälle, in denen eine Düsenspitze 12 einen Ausschußartikel darstellte, berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I angegeben.

Vergleichsbeispiel 1

Der Abgabevorgang gemäß Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß die Flüssigkeitsmembran nach der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche nicht aufgebrochen wurde, um den in der Düsenspitze 12 herrschenden Druck nicht auf Atmosphärendruck zurückzuführen, und die Düse 14 unmittelbar nach der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche 2,4 mm abwärts bewegt wurde. Die Tauchkolbenpumpe 20 wurde so gesteuert, daß die Luft zum Detektieren der Flüssigkeitsoberfläche mit einer Geschwindigkeit (Strömungsmenge) von 5000 µl in 10 s ausgetragen oder ausgeblasen wurde; die zum Austreiben der in der Düsenspitze 12 zurückbleibenden Probenflüssigkeit benutzte Luftmenge betrug 2500 µl; die Flüssigkeitsaustragluft wurde mit einer Geschwindigkeit von 5000 µl in 2 s ausgeblasen. Die Abgabe wurde ohne Auswechseln der Düsenspitze 12, d. h. unter Benutzung der gleichen Düsenspitze 12 für alle Durchgänge, zehnmal wiederholt. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle I angegeben.

Vergleichsbeispiel 2

Das Verfahren gemäß Vergleichsbeispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß nach der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche die Düse 14 über 100 Impulse aufwärts verfahren, 1,0 s lang angehalten und (dann) über 150 Impulse herabgefahren wurde, wobei der Abgabevorgang zwanzigmal wiederholt wurde. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich ebenfalls in Tabelle I.

Vergleichsbeispiel 3

Das Verfahren nach Vergleichsbeispiel 2 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß die Düsen Spitze 12 nach jedem Abgabevorgang ausgewechselt wurde, wobei die Abgabe zehnmal erfolgte. Die Ergebnisse finden sich ebenfalls in Tabelle I.

Vergleichsbeispiel 4

Das Verfahren nach Vergleichsbeispiel 3 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß der Drucksensor nach jedem Abgabevorgang justiert wurde, wobei der Abgabevorgang dreißigmal wiederholt wurde. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich ebenfalls in Tabelle I.

Vergleichsbeispiel 5

Das Verfahren gemäß Vergleichsbeispiel 4 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß von den 30 Abgagedurchgängen 13 Durchgänge vom 18. bis zum 30. Durchgang durchgeführt wurden, während die für das Austreiben der in der Düsen Spitze 12 verbliebenen Probenflüssigkeit benutzte Luft in einem Volumen von 5000 µl eingesetzt wurde. Die Ergebnisse finden sich ebenfalls in Tabelle I.

Tabelle I

	Zahl der Durchgänge	Abgabemenge (mg) Mittelwert	Höchstwert	Mind.-wert	Standardd- abweichung	Variations- koeff.(%)
E.1	97	50,27	50,70	50,00	0,19	0,380
E.1 ^{a)}	100	50,25	50,70	48,70	0,25	0,571
C.E. 1 ^{b)}	10	44,31	47,10	42,40	1,38	3,113
C.E. 2	20	46,40	47,40	43,80	0,92	1,980
C.E. 3 ^{b)}	10	45,46	46,20	42,50	1,03	2,259
C.E. 4 ^{b,c)}	30	45,07	46,10	41,60	1,18	2,626
C.E. 5 ^{b,c,d)}	30	45,29	46,30	42,20	1,13	2,485

Fußnote:

E. = Beispiel

C.E. = Vergleichsbeispiel

^{a)} = einschließlich der drei Fälle, in denen die Düsen Spitze Ausschluß war^{b)} = Blasenzeugung am unteren Ende der Düsen Spitze nach Detektion der Flüssigkeitsoberfläche^{c)} = am unteren der Düsen Spitze gebildeter Flüssigkeitstropfen^{d)} = detektierte Flüssigkeitsoberfläche flacher als tatsächliche Flüssigkeitsoberfläche.

Wie aus Tabelle I hervorgeht, ist der Mittelwert der im erfindungsgemäßen Beispiel 1 abgegebenen oder ausgetragenen Flüssigkeitsmenge genauer, nämlich näher am Ziel- oder Sollwert von 50,00 mg, nämlich 50,0 µl, im Vergleich zu den Vergleichsbeispielen 1 bis 5. Außerdem sind beim erfindungsgemäßen Beispiel 1 die Standardabweichung und der Variationskoeffizient erheblich kleiner als bei den Vergleichsbeispielen 1 bis 5, was auf eine erheblich reduzierte Abweichung im Abgabevolumen von Durchgang zu Durchgang bei dem dem erfindungsgemäßen Verfahren entsprechenden Beispiel im Vergleich zu den Vergleichsbeispielen hindeutet.

Wie vorstehend im einzelnen erläutert, ermöglicht das erfindungsgemäße Flüssigkeitsmeß- oder -dosierverfahren das Sammeln oder Aufnehmen eines genauen Volumens an Flüssigkeit mit sehr geringer Abweichung im aufgenommenen Volumen von Durchgang zu Durchgang bei wiederholter Aufnahme der Flüssigkeit, weil nach der Detektion der Flüssigkeitsoberfläche mit der Düsen Spitze diese aufwärts bewegt wird, um eine in ihrer unterseitigen Öffnung gebildete Flüssigkeitsmembran auf zubrechen, bevor die Düsen Spitze bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter die Flüssigkeitsoberfläche in die Flüssigkeit eingeführt wird, um durch Ansaugung ein vorbestimmtes Volumen der Flüssigkeit aufzunehmen.

Neben den oben geschilderten Vorteilen gewährleisten das automatisierte Abgabeverfahren und das automatisierte Abgabe/Verdünnungsverfahren gemäß der Erfindung eine Abgabe eines genau bemessenen Volumens der Probenflüssigkeit mit sehr geringer Abweichung des abgegebenen Volumens in wiederholten oder aufeinanderfolgenden Abgabevorgängen, weil das Aufnehmen der Probenflüssigkeit durch Ansaugung primär bzw. hauptsächlich durch das inkompressible Verdünnungsmittel, wie gereinigtes Wasser oder Reagens vermittelt bzw. bewirkt wird, um das Volumen des kompressiblen Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases, wie Luft, im Ansaugweg mittels der das Innen- und das Außenrohr aufweisenden Düse zu minimieren, so daß damit eine zweckmäßige Druckregelung während des Ansaugvorgangs realisiert wird, womit durch Ansaugung ein stets gleichbleibendes, genau bemessenes Volumen aufgenommen und dementsprechend auch abgegeben werden kann.

Außerdem kann eine gegenseitige Verunreinigung der Proben durch Verwendung der Einweg-Düsen Spitze vollständig ausgeschaltet werden.

Weiterhin ermöglicht die erfindungsgemäße automatisierte Abgabe/Verdünnungsvorrichtung das Ausspülen der in die Düsen Spitze angesaugten Probenflüssigkeit mit dem Verdünnungsmittel und das Ausblasen der am unteren Ende der Düsen Spitze hängengebliebenen Flüssigkeit (Probe und Verdünnungsmittel) durch das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas, typischerweise Luft, und daher die Abgabe eines stets gleichbleibenden, genau

bemessenen Volumens der Probenflüssigkeit. Infolgedessen kann eine Abweichung im Abgabevolumen von System zu System oder von Bedienungsperson zu Bedienungsperson auf einen extrem niedrigen Wert verringert werden, so daß höchst genaue Verdünnungsvorgänge realisierbar sind.

Darüber hinaus ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung eine vollständige Automatisierung des Abgabe/Verdünnungsprozesses unter Verbesserung der Abgabe/Verdünnungsgenauigkeit. Demzufolge kann durch Einbeziehung dieser Vorrichtung in einen Untersuchungs- oder Testprozeß eine erhebliche Vereinfachung desselben erzielt werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Bemessen oder Dosieren eines vorbestimmten sehr kleinen Volumens oder Kleinstvolumens einer Flüssigkeit durch Aufnehmen der Flüssigkeit aus einem Behälter durch Ansaugung in einer an einer Düse angebrachten Düsenspitze, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren der Düse unter Ausblasung eines Flüssigkeitsoberflächen-Detektions- oder -Meßgases durch die Düsenspitze, bis die Flüssigkeitsoberfläche anhand einer Druckänderung innerhalb der Düse bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird, Beenden des Ausblasens des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases über die Düsenspitze bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche,

Hochfahren der Düse, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsenspitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum in diese hinein zum Aufbrechen der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen oder Eintauchen der Düsenspitze in die Flüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche und

Aufnehmen des vorbestimmten Flüssigkeitsvolumen durch Ansaugung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenspitze von der Düse abnehmbar ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenspitze eine Einweg-Spitze ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas Luft ist.

5. Verfahren zum automatischen Abgeben eines vorbestimmten Kleinstvolumens einer in einem Probenbehälter befindlichen Probenflüssigkeit in einen Testbehälter, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren einer Düse mit einer an ihrem unteren Ende angebrachten Düsenspitze unter Ausblasung eines Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases durch die Düsenspitze, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Druckänderung innerhalb der Düse bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird,

Beenden des Ausblasens des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche,

Hochfahren der Düse, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsenspitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum in diese hinein zum Aufbrechen der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen der Düsenspitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

Aufnehmen des vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit durch Ansaugung und

Hochfahren der Düse und Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit in den Testbehälter.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenspitze von der Düse abnehmbar ist.

7. Verfahren zum automatischen Abgeben eines vorbestimmten Kleinstvolumens einer in einem Probenbehälter befindlichen Probenflüssigkeit in einen Testbehälter und Verdünnen der abgegebenen Probenflüssigkeit mit einem Verdünnungsmittel unter Verwendung einer ein Außenrohr und ein in diesem angeordnetes Innenrohr umfassenden Düse mit einem darin festgelegten Flüssigkeitsdurchgang zum Hindurchfließen lassen des Verdünnungsmittels sowie einem (darin festgelegten) Gasdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases, wobei am einen Ende des Außenrohrs der Düse eine Düsenspitze so angebracht ist, daß Flüssigkeits- und Gasdurchgang mit dem Inneren der Düsenspitze in Verbindung stehen, umfassend die folgenden Schritte:

Herabfahren der Düse unter Ausblasung des Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases über den Gasdurchgang und die Düsenspitze, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Druckänderung innerhalb des Gasdurchgangs bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Flüssigkeitsoberfläche detektiert wird,

Beenden der Ausblasung des genannten Meßgases bei Detektion oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche,

Hochfahren der Düse, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich eine Flüssigkeitsmembran in der Düsenspitze bilden kann,

Ansaugen einer Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum in letztere hinein zum Aufbrechen der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

Herabfahren der Düse zum Einführen der Düsenspitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

Aufnehmen des vorbestimmten Volumens der Probenflüssigkeit durch Ansaugung vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels im Flüssigkeitsdurchgang,

Hochfahren der Düse und

Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit in den Testbehälter zusammen mit einem vorbestimmten Volumen des Verdünnungsmittels aus dem Flüssigkeitsdurchgang, um damit die Probenflüssigkeit zu verdünnen.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenspitze eine Einweg-Spitze ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas Luft ist.

10. Vorrichtung zum automatischen Abgeben und Verdünnen einer Probenflüssigkeit, umfassend: eine abnehmbare Düsenspitze zum Aufnehmen eines vorbestimmten sehr kleinen Volumens oder Kleinstvolumens der Probenflüssigkeit, wobei die Düsenspitze in die Probenflüssigkeit einführbar ist zum Aufnehmen derselben durch Ansaugung,

eine ein Außenrohr, an dem die Düsenspitze abnehmbar angebracht ist, und ein im Außenrohr angeordnetes Innenrohr umfassende Düse mit einem Flüssigkeitsdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines Verdünnungsmittels und einem Gasdurchgang zum Hindurchströmen lassen eines Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases, wobei die Durchgänge im Innenrohr bzw. zwischen Innen- und Außenrohr festgelegt sind und mit dem Inneren der Düsenspitze in Verbindung stehen,

eine Probenpumpe zum Ansaugen und Austragen des Verdünnungsmittels (in sie bzw. aus ihr) und zum Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit in die bzw. aus der Düsenspitze, wobei Ansaugen und Austragen der Probenflüssigkeit primär oder hauptsächlich vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels erfolgen,

ein in einer Anordnung von die Probenpumpe, die Düse und eine Verdünnungsmittelflasche verbindenden Schlauchleitungen angeordnetes erstes Dreiwegeventil, das auf die Seite der Verdünnungsmittelflasche, um diese mit der Probenpumpe zu verbinden, oder auf die Seite der Düse, um die Probenpumpe mit dem Flüssigkeitsdurchgang in der Düse zu verbinden, umschaltbar ist,

eine Tauchkolbenpumpe zum Ansaugen und Austragen oder Ausblasen des von einem Gasvorrat gelieferten Flüssigkeitsoberflächen-Meßgases und der Umgebungsatmosphäre um die Düsenspitze herum,

ein in einer Anordnung von die Tauchkolbenpumpe, die Düse und den Gasvorrat verbindenden Schlauchleitungen angeordnetes zweites Dreiwegeventil, das auf die Seite des Gasvorrats, um diesen mit der Tauchkolbenpumpe zu verbinden, oder auf die Seite der Düse, um die Tauchkolbenpumpe mit dem Gasdurchgang in der Düse zu verbinden, umschaltbar ist;

einen zwischen dem zweiten Dreiwegeventil und dem Gasdurchgang in der Düse vorgesehenen Drucksensor zum Detektieren oder Erfassen einer im Gasdurchgang auftretenden Gasdruckänderung, die durch Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Oberfläche der Probenflüssigkeit hervorgerufen wird,

ein zwischen dem Drucksensor und dem Gasdurchgang in der Düse vorgesehenes Zweiwegeventil und eine Steuereinheit zum Steuern der Bewegung der Düse, des ersten und des zweiten Dreiwegeventils, des Zweiwegeventils, der Probenpumpe und der Tauchkolbenpumpe in der Weise,

daß die Düse herabgefahren und die Tauchkolbenpumpe betätigt werden, um das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas über die Düsenspitze auszutragen oder auszublasen, bis die Oberfläche der Probenflüssigkeit anhand einer Gasdruckänderung im Gasdurchgang bei Berührung oder Annäherung der Düsenspitze mit der bzw. an die Probenflüssigkeit detektiert oder erfaßt wird,

das Ausblasen des genannten Meßgases in Abhängigkeit von der Detektierung oder Erfassung der Flüssigkeitsoberfläche beendet wird,

die Düse hochgefahren wird, bis die Düsenspitze eine vorbestimmte Höhe über der Flüssigkeitsoberfläche erreicht, wobei sich in der Düsenspitze eine Flüssigkeitsmembran bilden kann,

die Tauchkolbenpumpe betätigt wird zum Ansaugen der Atmosphäre um die Düsenspitze herum in diese hinein zwecks Aufbrechung der die Düsenspitze blockierenden Flüssigkeitsmembran,

die Düse herabgefahren wird zum Einführen der Düsenspitze in die Probenflüssigkeit bis zu einer vorbestimmten Tiefe unter der Flüssigkeitsoberfläche,

die Probenpumpe betätigt wird, um das vorbestimmte Volumen der Probenflüssigkeit durch Ansaugung vermittelt (mediated by) des Verdünnungsmittels im Flüssigkeitsdurchgang aufzunehmen,

die Düse hochgefahren wird und

die Probenpumpe betätigt wird zum Abgeben der aufgenommenen Probenflüssigkeit zusammen mit einem vorbestimmten Volumen des Verdünnungsmittels aus dem Flüssigkeitsdurchgang in den Testbehälter, um damit die Probenflüssigkeit zu verdünnen,

wobei (sodann) die Tauchkolbenpumpe betätigt wird zum Austragen oder Ausblasen der Luft aus der Düsenspitze, um die Probenflüssigkeit und das Verdünnungsmittel, die in der Düsenspitze verblieben sind, vollständig auszutragen.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenspitze eine Einweg-Spitze ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Flüssigkeitsoberflächen-Meßgas Luft ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel ein Reagens ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 10 bis 13, ferner umfassend:

einen Koordinaten- oder X-Y-Tisch mit einem Probenabschnitt, in welchem ein oder mehrere die Probenflüssigkeit aufnehmende Behälter in Reihen ausgerichtet sind, einem Düsenspitzenabschnitt, in welchem eine oder mehrere Düsenspitzen in Reihen ausgerichtet sind, und einem Teströhrchenabschnitt, in welchem ein oder mehrere Teströhrchen, in welche die Probenflüssigkeit abgegeben wird, in Reihen ausgerichtet

sind.

eine Einrichtung zum Verfahren der Düse in lotrechter oder vertikaler Richtung,

eine Einrichtung zum Verfahren der von ihr getragenen Vertikalverfahreinrichtung in Quer-X-Y-Richtungen über dem X-Y-Tisch und

eine Einrichtung zum Tragen oder Haltern der X-Y-Verfahreinrichtung zwecks Aufhängung der Düse mit ihrer Vertikalverfahreinrichtung und X-Y-Verfahreinrichtung über dem X-Y-Tisch. 5

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

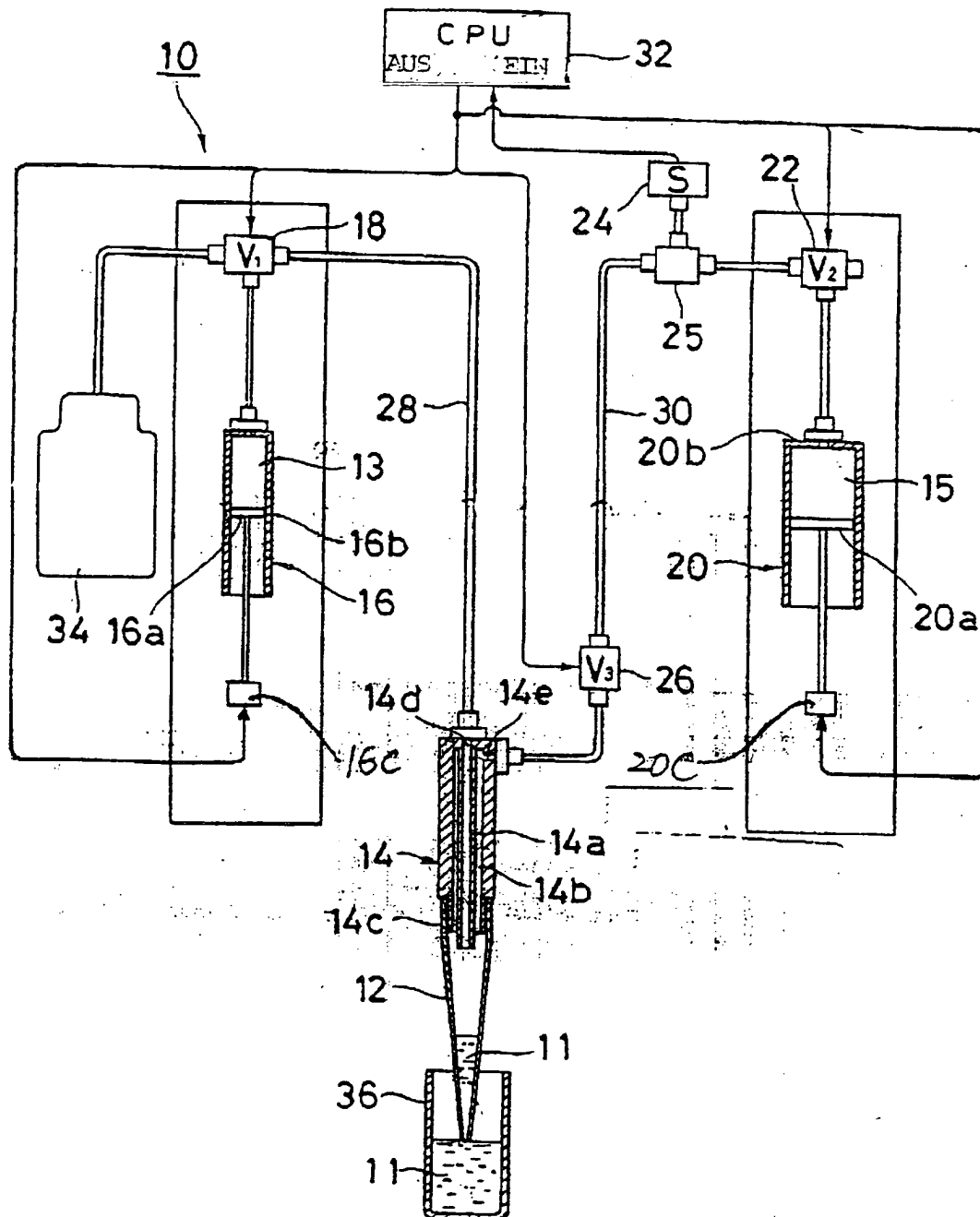


FIG. 2

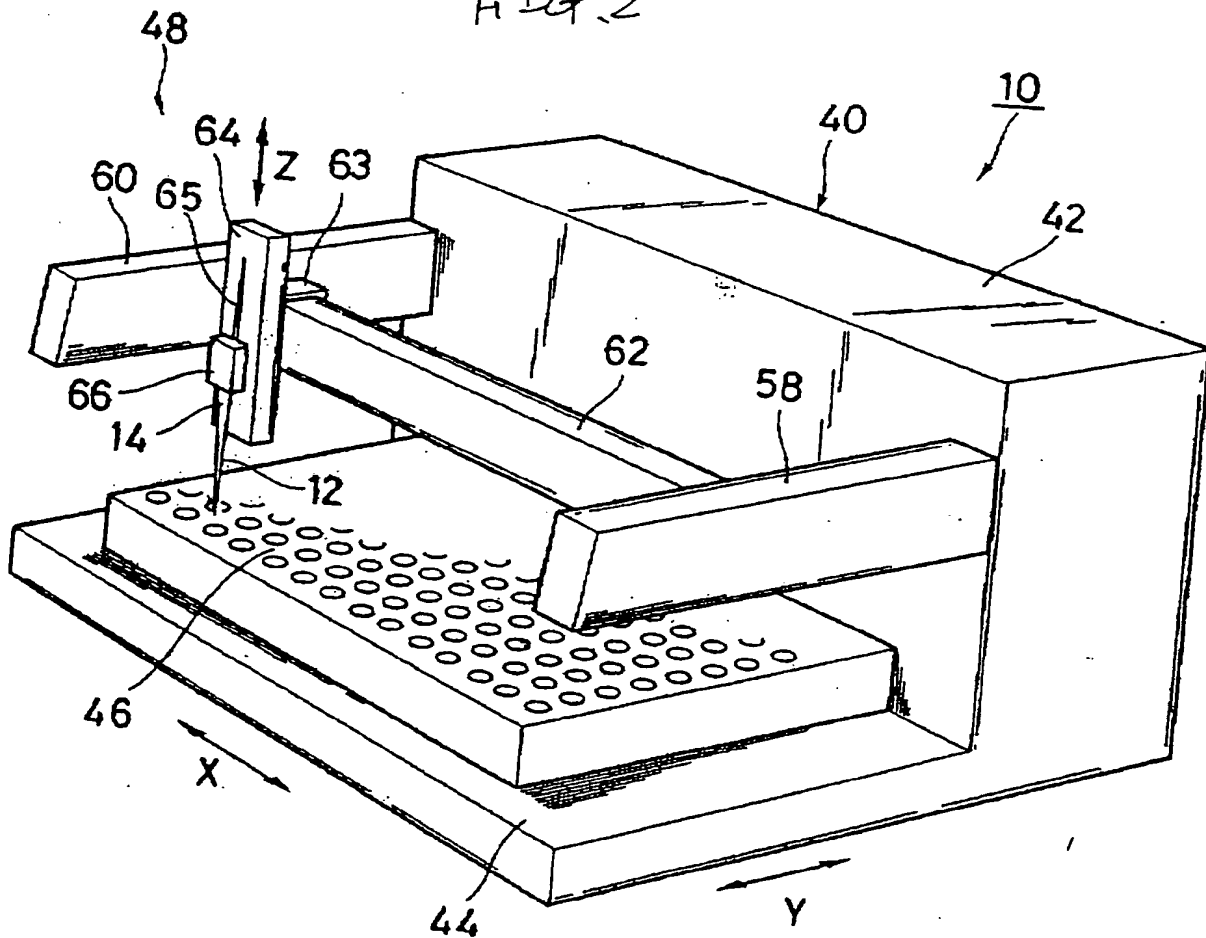


FIG. 3

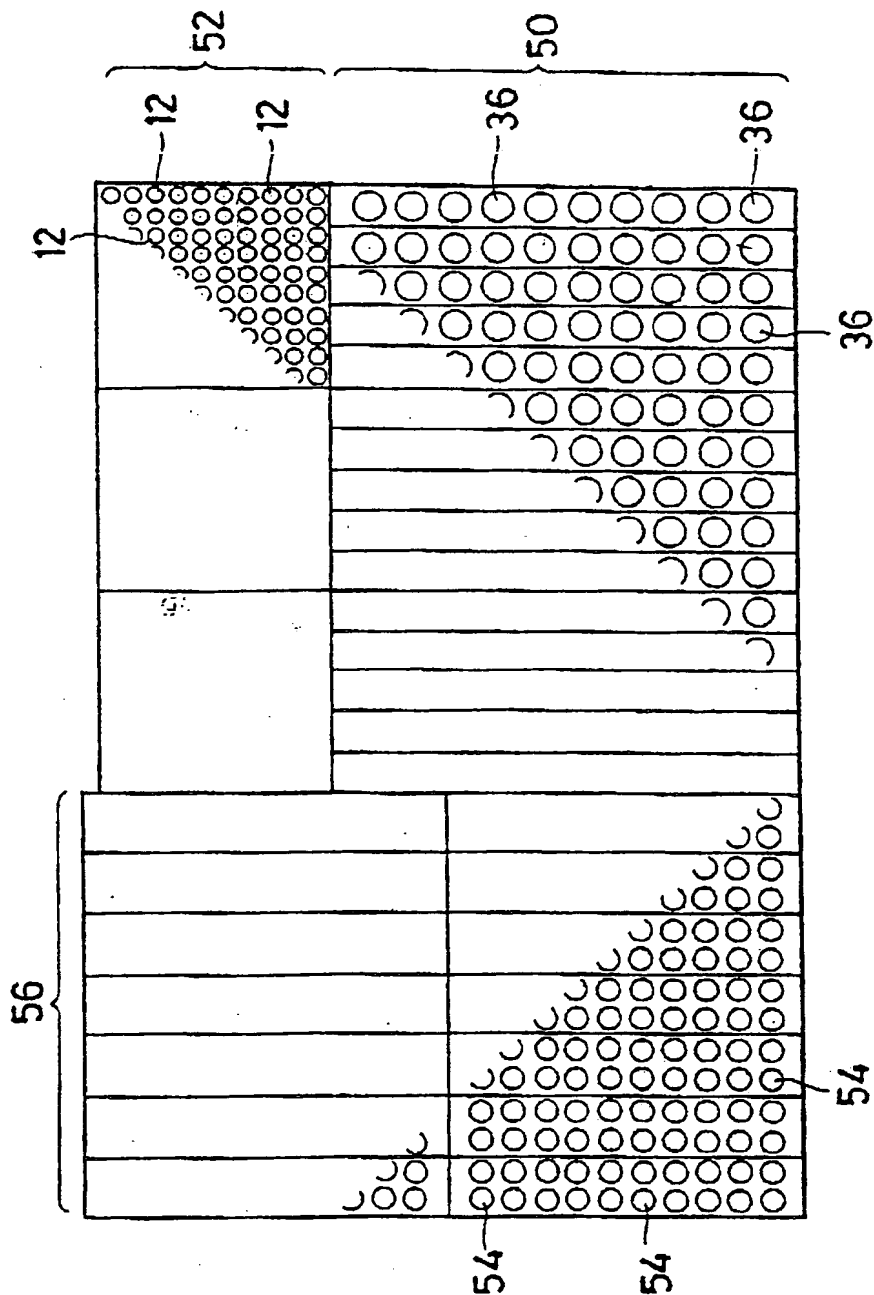
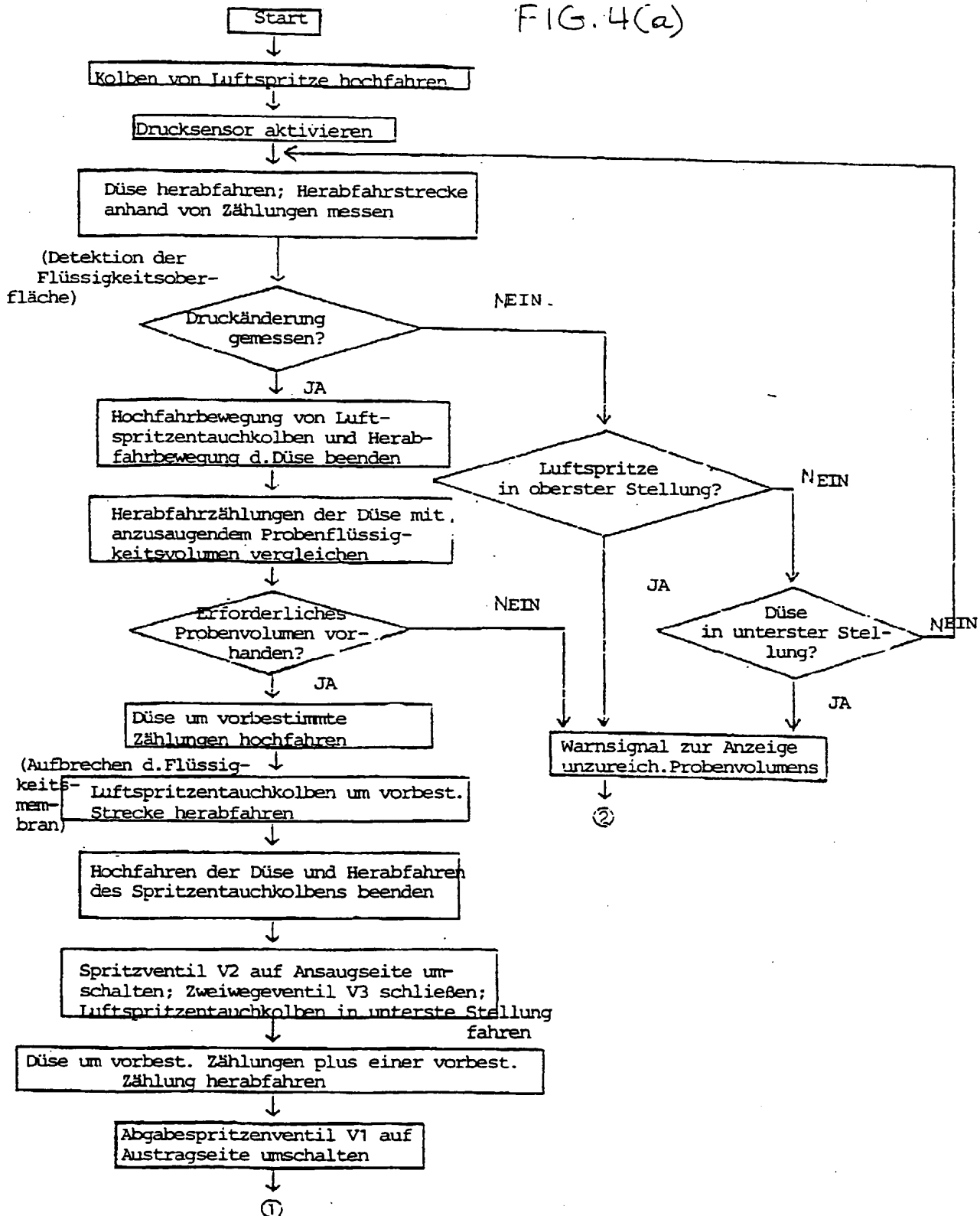
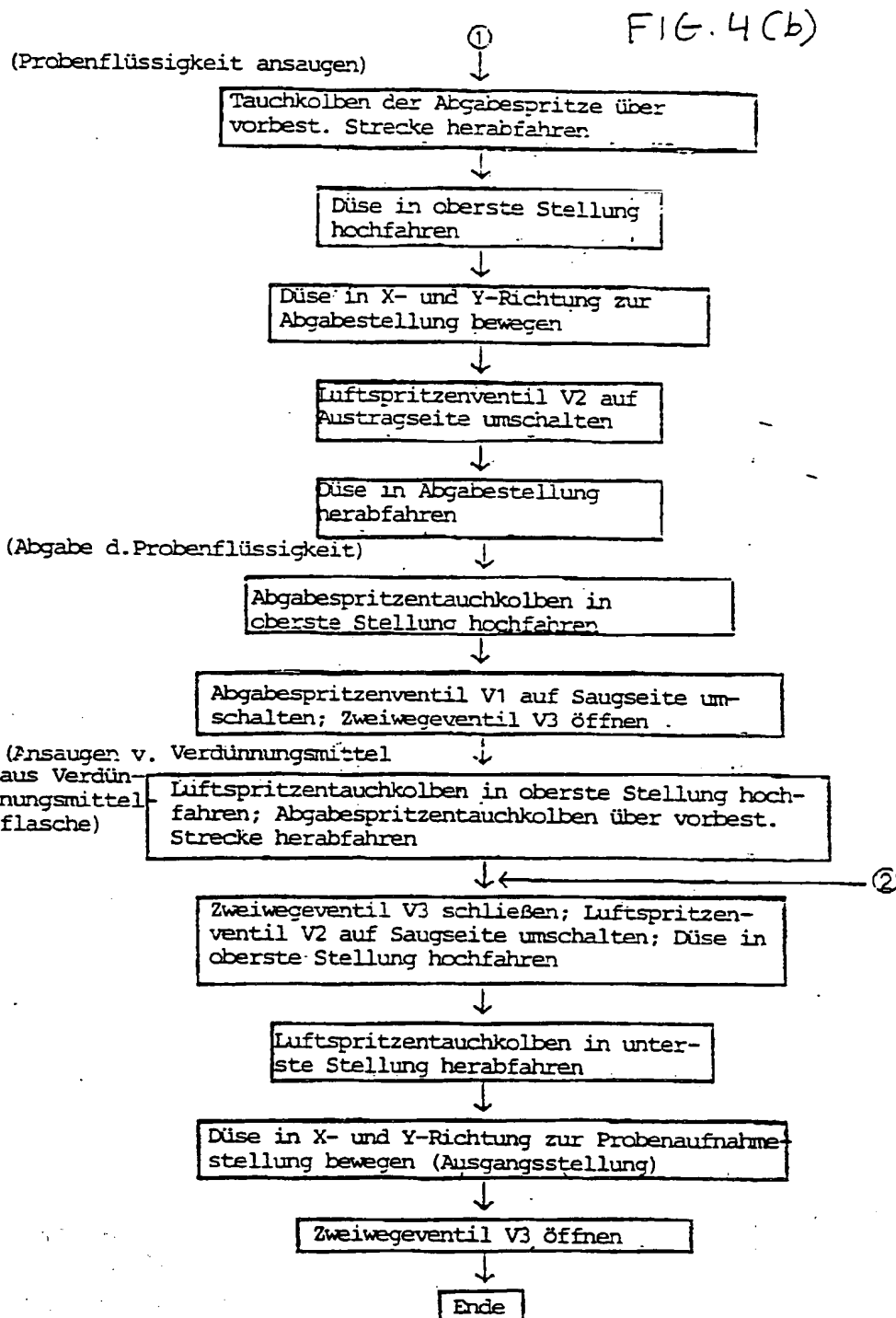


FIG. 4(a)





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)